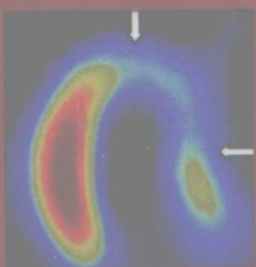
McGraw Hill Education

第16版

哈里森内科学手册

Harrison's Manual of Medicine







原著 Dennis L. Kasper
Eugene Braunwald
Anthony S. Fauci
Stephen L. Hauser
Dan L. Longo
J. Larry Jameson

主译 胡大一

人民卫生出版社

哈里森内科学手册
Harrison's Manual of Medicine

第 16 版

本书是世界上最畅销的《哈里森内科学》的手册版，精选了与常见疾病相关的临床知识点，通过大量图表简明扼要地提供了常见疾病的下列内容：

- 病因学和流行病学
- 必须掌握的临床相关病理生理学知识
- 症状和体征
- 鉴别诊断
- 物理和实验室检查
- 治疗学
- 简明的临床指南
- 最新临床进展，包括重要的临床操作、急症处理、放射学精要等

McGraw-Hill
全球智慧中文化
http://www.mheducation.com

策划编辑 姬 放 左 巍
责任编辑 左 巍
封面设计 大漢方圓
版式设计 陈 肮

ISBN 978-7-117-10708-2
9 787117 107082 >
定 价：88.00 元
销售分类 内 科

哈里森内科学手册

Harrison's Manual of Medicine

第16版

原著 Dennis L. Kasper, MD
Eugene Braunwald, MD
Anthony S. Fauci, MD
Stephen L. Hauser, MD
Dan L. Longo, MD
J. Larry Jameson, MD, PhD

主译 胡大一

人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

哈里森内科学手册/胡大一主译. —北京：人民卫生出版社，2009.1

ISBN 978-7-117-10708-2

Ⅰ.哈…　Ⅱ.胡…　Ⅲ.内科学-手册　Ⅳ.R5-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2008）第 158118 号

图字：01-2006-1349

哈里森内科学手册

主　　译： 胡大一
出版发行： 人民卫生出版社（中继线 010-67616688）
地　　址： 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
邮　　编： 100078
网　　址： http://www.pmph.com
E - mail： pmph@pmph.com
购书热线： 010-67605754　010-65264830
印　　刷： 中国农业出版社印刷厂
经　　销： 新华书店
开　　本： 889×1194　1/32　　**印张：** 35
字　　数： 1237 千字
版　　次： 2009 年 1 月第 1 版　2009 年 1 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号： ISBN 978-7-117-10708-2/R·10709
定　　价： 88.00 元

人民卫生出版社

McGraw-Hill

A Division of The McGraw-Hill Companies

Dennis L. Kasper, et al.

Harrison's Manual of Medicine, 16th edition

ISBN: 0-07-111930-2

Simplified Chinese translation edition jointly published by McGraw-Hill Education (Asia) Co. and People's Medical Publishing House.

哈里森内科学手册，第 16 版

本书中文简体字翻译版由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔（亚洲）出版公司合作出版。

敬告：本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确，并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展，药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时，认真研读药物使用说明书，尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

译者（按所译章节排序）

苗懿德	刘　杰	康丽萍	魏雅楠	郑　蓉	苏　琳
魏红艳	廖晓星	朱继红	王武超	郭　维	秦　勇
金　江	张建中	黄晓军	赖悦云	李晓波	王晓峰
李　清	张国喜	高　燕	魏　来	于　浩	宋广军
陈美芳	彭丹丹	刘丽君	房继莲	陈　黎	朱建莹
田敬华	吕　飒	郭　芳	韩进超	郭晓琳	武　楠
马　慧	谢兴旺	李晓波	刘志达	封　波	邵　杰
胡大一	刘梅颜	李丽君	杨　岚	朱　柏	蔡美顺
王　梅	苏　华	董　葆	赵慧萍	杨　冰	刘玉兰
张珊珊	彭　涛	李　菁	蔡　勇	王怀唐	曹　珊
陈　宁	姚　健	刘　栩	栗战国	史晋霞	龙　丽
纪力农	蔡晓凌	陈　静	高蕾丽	韩学尧	罗樱樱
周翔海	祝　方	霍　阳	高旭光	程　敏	刘　扬
姜　红	李永杰	姜荣桓	于　欣	黄晓军	鲍　立
黄樱硕	刘梅林	杨铁生	吴　俊	马庆春	张学武

翻译秘书　刘梅颜

译者序

《哈里森内科学》作为广大内科医生、研究生和医学生的经典参考书畅行不衰，一版再版。新版的《哈里森内科学手册》在原版的基础上做了一系列更新和修订，以循证医学为指导，突出临床常见病、多发病的诊断条件和治疗重点。手册在文风上更加简洁，图文并茂、生动活泼，更着重强调住院患者的常规处理和系统评价，并将内科需要的影像学、五官科、皮肤科、健康维护和预防医学知识也加入其中，突出以患者为中心展开医疗实践，强调临床实用性，不仅仅介绍传播相关医学知识，而且引导读者逻辑思路，科学进行临床决策，规范行医。本手册还适用于内科系统的医学继续教育。

本手册由急诊科、心血管科、血液科、老年科、感染科、皮肤科、五官科等多学科专业医师共同翻译，各学科知名专家逐字校阅，力求在准确表达原文的基础上语言通畅，其间耗时费力，书成当属不易。

希望新版《哈里森内科学手册》能成为广大医学同道的良师益友，其中翻译的纰漏也欢迎大家指出。

胡大一

2008-10-12

目　录

第1部分　住院病人的诊治

1　普通内科病人的初始评估及入院医嘱　1
2　评价营养状况　2
3　电解质、酸碱平衡　5
4　肠内及胃肠外营养　15
5　输血及成分输血　18
6　重症监护的诊治原则　20
7　呼吸衰竭　22
8　疼痛及其治疗　24
9　内科医师常进行的操作　28
10　内科的影像学诊断　31
11　手术患者的内科评估　33

第2部分　内科急症

12　急性呼吸窘迫综合征　37
13　心血管性猝死　39
14　休克　42
15　脓毒血症和脓毒性休克　47
16　急性肺水肿　51
17　意识障碍　53
18　脑卒中　56
19　蛛网膜下腔出血　64
20　颅内压增高和头部创伤　65
21　缺血缺氧性脑病　67
22　癫痫持续状态　70
23　中毒和药物过量　72
24　糖尿病酮症酸中毒和高渗性昏迷　88
25　低血糖症　91
26　急性传染病　94
27　肿瘤学急症　101
28　过敏反应　105
29　叮咬、毒液、刺痛和海洋中的中毒以及哺乳动物的叮咬　106
30　体温过低和冻疮　117
31　生物恐怖袭击　119

第3部分　常见患者临床表现

32　胸痛　135
33　腹痛　138
34　头痛　141
35　颈背部疼痛　150
36　发热、超高热、寒战和皮疹　160
37　关节疼痛或肿胀　165
38　晕厥和昏厥　169
39　头晕和眩晕　173
40　急性视力丧失和复视　177
41　瘫痪和运动障碍　180
42　失语与言语障碍　185

43 睡眠障碍 187
44 呼吸困难 192
45 咳嗽和咯血 194
46 紫绀 199
47 水肿 201
48 恶心、呕吐和消化不良 205
49 体重减轻 208
50 吞咽困难 210
51 急性腹痛 214
52 腹泻、便秘和吸收障碍 215
53 胃肠出血 221
54 黄疸与肝功能评估 225
55 腹水 232
56 氮质血症与泌尿系统异常 235
57 贫血与红细胞增多症 242
58 淋巴结病与脾脏增大 245

第 4 部分 眼、耳、鼻、喉的疾病

59 视力和听力机能紊乱的常见病症 251
60 上呼吸道感染 258

第 5 部分 皮肤病学

61 皮肤的一般检查 265
62 常见皮肤病 269

第 6 部分 血液病学和肿瘤学

63 外周血涂片和骨髓检查 277
64 红细胞疾病 279
65 白细胞增多症和白细胞减少症 285
66 出血和血栓性疾病 288
67 恶性肿瘤的预防及早期发现 295
68 肿瘤化疗 299
69 髓性白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性疾病 306
70 淋巴细胞恶性肿瘤 315
71 皮肤肿瘤 327
72 头颈癌 329
73 肺癌 331
74 乳腺癌 337
75 胃肠道肿瘤 342
76 泌尿生殖系癌 354
77 妇科肿瘤 357
78 前列腺增生和前列腺癌 360
79 原发部位不明的癌 363
80 内分泌性傍癌综合征 366
81 神经性傍癌综合征 369

第 7 部分 感染病学

82 感染性疾病的诊断 373
83 抗菌治疗 384

84 对旅行者的免疫预防及建议 390
85 感染性心内膜炎 398
86 腹腔内感染 410
87 感染性腹泻 413
88 性传播疾病和生殖道感染 424
89 皮肤、软组织、关节和骨感染 442
90 免疫抑制患者的感染 454
91 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染和艾滋病(AIDS) 463
92 医院获得性感染 479
93 肺炎链球菌感染 482
94 葡萄球菌感染 485
95 链球菌/肠球菌感染和白喉及其他杆菌感染 493
96 脑膜炎球菌和李斯特菌感染 500
97 嗜血杆菌属,鲍特菌属,莫拉菌属和 HACEK 组菌感染 505
98 革兰阴性肠杆菌,假单孢菌,军团杆菌感染 510
99 其他革兰阴性细菌感染 521
100 厌氧菌感染 527
101 诺卡(氏)菌病和放线菌病 533
102 结核病和其他分枝杆菌感染 537
103 莱姆病和其他非梅毒性螺旋体感染 550
104 立克次体病 554
105 支原体感染 561
106 衣原体感染 563
107 疱疹病毒感染 565
108 巨细胞病毒和 Epstein-Barr 病毒感染 576
109 流感和其他病毒性呼吸系统疾病 581
110 麻疹,风疹,腮腺炎,细小病毒感染 587
111 肠道病毒感染 592
112 以昆虫和动物为媒介的病毒感染 595
113 真菌感染 604
114 肺囊虫感染 616
115 原虫感染 620
116 寄生虫感染 633

第 8 部分 心血管疾病

117 体格检查 647
118 心电图和超声心动 651
119 心脏瓣膜疾病 658
120 心肌病和心肌炎 663
121 心包疾病 667
122 高血压 671
123 ST 段抬高型心肌梗死 677
124 慢性稳定型心绞痛,不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死 686
125 心律失常 694
126 充血性心力衰竭和肺心病 706
127 主动脉疾病 711
128 周围血管疾病 714
129 肺动脉高压 717

第 9 部分 呼吸系统疾病

130 呼吸功能及呼吸系统疾病诊断程序 721
131 哮喘和过敏性肺炎 726
132 环境性肺疾病 731
133 慢性支气管炎,肺气肿,急性慢性呼吸衰竭 733
134 肺炎和肺脓肿 736
135 肺血栓栓塞 743
136 间质性肺疾病(ILD) 745
137 胸膜,纵隔和膈肌疾病 748
138 通气功能障碍,包括睡眠呼吸暂停 753

第 10 部分 肾脏疾病

139 肾脏病患者接诊思路 757
140 急性肾衰竭 760
141 慢性肾脏病(CKD)和尿毒症 765
142 透析 768
143 肾移植 769
144 肾小球疾病 772
145 肾小管疾病 779
146 尿路感染 783
147 肾血管疾病 788
148 肾结石 792
149 尿路梗阻 794

第 11 部分 胃肠疾病

150 消化性溃疡及相关疾病 797
151 炎症性肠病 802
152 结肠和肛门直肠疾病 807
153 胆石症,胆囊炎和胆管炎 811
154 胰腺炎 815
155 急性肝炎 818
156 慢性肝炎 825
157 肝硬化和酒精性肝病 830
158 门脉高压 833

第 12 部分 过敏,临床免疫及风湿病

159 速发型过敏反应性疾病 839
160 原发性免疫缺陷病 842
161 系统性红斑狼疮,类风湿关节炎,及其他结缔组织病 846
162 血管炎 853
163 强直性脊柱炎 856
164 银屑病关节炎 859
165 反应性关节炎与赖特综合征 860
166 骨关节炎 862
167 痛风、假痛风及相关疾病 865
168 其他关节炎 868
169 结节病 872

170 淀粉样变病 874

第 13 部分　内分泌和代谢疾病

171 垂体前叶和下丘脑疾病 877
172 垂体后叶疾病 883
173 甲状腺疾病 886
174 肾上腺疾病 895
175 肥胖 901
176 糖尿病 903
177 男性生殖系统疾病 908
178 女性生殖系统疾病 912
179 高钙血症和低钙血症 921
180 骨质疏松症和骨软化症 926
181 脂质代谢紊乱 930
182 血色病，卟啉病和 Wilson 病 937

第 14 部分　神经病学

183 神经系统检查 943
184 神经影像 951
185 痫性发作和癫痫 952
186 中枢神经系统肿瘤 961
187 急性脑膜炎及脑炎 964
188 慢性脑膜炎 976
189 多发性硬化(MS) 979
190 Alzheimer 病与其他痴呆 985
191 帕金森病 992
192 共济失调障碍性疾病 997
193 ALS 和其他运动神经元病 999
194 三叉神经痛，贝尔麻痹和其他颅神经障碍性疾病 1003
195 自主神经系统障碍性疾病 1008
196 脊髓疾病 1016
197 周围神经病包括格林-巴利综合征 1021
198 重症肌无力(MG) 1026
199 肌肉病 1029
200 慢性疲劳综合征 1036

第 15 部分　精神病性障碍和精神活性物质滥用

201 精神病性障碍 1041
202 精神药物 1049
203 进食障碍 1056
204 酒精中毒 1059
205 麻醉药滥用 1062

第 16 部分 药物副反应

206 药物副反应 1065

第 17 部分 女性健康

207 女性健康 1079

第 18 部分 健康维持与疾病预防

208 健康维持与疾病预防 1083

第 19 部分 实验参考值

209 附录:临床重要的实验参考值 1089

第1部分　住院病人的诊治

1　普通内科病人的初始评估及入院医嘱

病人入院治疗是因为：(1)在门诊无法安全或有效地明确诊断；(2)所患急性疾病需要住院进行诊断、检查、干预、治疗。住院的决定应包括临床科室的选择(例：内科，神内科，泌尿科等)；护理的级别(观察，普通，遥控监测，ICU)及必要的解释。入院的决定应向患者、家属或其护理人员说明，解释目前的相关情况，预测住院后的预期结果。

内科医生诊治的疾病很广，在普通的工作日，内科医生特别是住院医生，可能会接诊10个不同器官受损的病人。由于疾病的多样性，住院的系统性和连续性显得十分重要。

内科医生必须关注可能作出的错误决定。例：对肺炎病人的抗生素选择不当，对新出现的深静脉血栓患者处方的肝素剂量有误，同时，也存在一些常见的疏忽导致患者未能接受改善生活质量的干预治疗，如对冠心病患者未检测血脂水平，对糖尿病伴白蛋白尿的患者未予ACEI类药物，或对髋关节骨折的骨质疏松患者遗漏处方钙剂、维生素D及双磷酸盐。

住院病人医疗的焦点常集中在急性问题的诊疗。然而，多数患者存在多种医疗问题，预防院内并发症同样重要。对所有的病人均应预防常见的院内并发症，例：深静脉血栓，消化性溃疡，输液局部感染，应激性溃疡。

入院过程流程化可确保医嘱全面清晰，并及时执行。完成入院医嘱时，一些流程作为备忘录是十分有用的，以下及入院医嘱备忘录系统，并包括了一些预防常见院内并发症的干预措施。设计紧急入院医嘱结构时，计算机医嘱录入系统同样很有帮助。

- 入院：科室(内科，肿瘤，ICU等)，一般状况(急性或观察)。
- 诊断：此次入院的主要诊断。
- 医生：主治医，住院医，实习医，学生，初级保健医和顾问。
- 隔离的要求：呼吸道或接触隔离的状况及原因。
- 监测：遥控监测的指征及监测的指标。
- 生命体征：生命体征的监测频率；及必要时脉搏氧饱和度监测和直立位生命体征。
- 创建静脉通路及静脉输液或口服药物医嘱。
- 治疗师：是否需要呼吸科、语言或其他专业的治疗师。

• 过敏情况：及其他特殊的副作用。

• 实验室：血象、生化、出凝血试验、尿液检查及其他检查。

• 仪器辅助检查：CT，超声心动或B超检查、血管造影和内镜检查等。

• 活动情况：负重能力，活动指导，跌倒的预防及活动受限的情况。

• 护理医嘱：在何种情况下应叫医生，是否需每日监测血糖或体重。

• 饮食：禁食或鼻饲，及检查后是否进食。

• 防治消化性溃疡：高危患者予质子泵抑制剂或抑酸剂。

• 预防深静脉血栓是否需肝素或其他药物，如：华法林。

• 不必需福利导管及中心管道的拔除，避免感染。

• 皮肤护理：采用足跟部护理、充气垫、RN伤病护理，避免压疮。

• 呼吸道管理：防止肺不张和院内获得性肺炎。

• 若有骨质疏松、骨折、服激素时：予钙剂，维生素D和双磷酸盐。

• ACEI类药物和阿司匹林：几乎所有的冠心病和糖尿病的病人均应服这两类药物。

• 调脂治疗：所有心血管疾病合并高脂血症时，均应进行评价及治疗。

• 心电图：所有50岁以上的病人入院时均应行心电图检查。

• X线：胸部或腹部X线检查，评价中心置管及气管插管时选用X线检查。

• 最终方向：全力抢救或放弃复苏，何种情况下终止抢救。

• 药物治疗：因医嘱而异，开出必要时可能需要的药物，药物的用法应称为"DRZP状态"，(即一天一次，根据时钟周期服用、静脉注射及必要时服用)。考虑到患者的病情，有些药物需"必要时服用"的医嘱，如：苯海拉明、对乙酰氨基酚、碳酸钙及安眠药。常规口服药物1次/日，若没有即刻口服的医嘱，一般次日才予该药物口服。

2 评价营养状况

体重的稳定需一段时间能量摄入和消耗的平衡。能量的消耗主要包括静息状态下能量消耗REE和活动耗能。其他小的能耗包括：代谢食物所需的能量(食物热效应或特殊动力学效应)，及由寒战转化为热能。一个成年男子平均能量摄入为2800千卡/日，成年女子平均为1800千卡/日。但是能量的摄入随年龄，身体的体积和活动水平的不同而有差异。建议的膳食摄入(DRI)和推荐的膳食量(RDA)含许多营养，包括：9种必需氨基酸，4种可溶脂肪，10种水溶性维生素、数种矿

物质、脂肪酸、胆碱和水。成人每消耗1千卡热量需水1.0至1.5毫升。RDA建议：每公斤体重每日需0.6克蛋白，脂肪提供的能量应小于总数的30%，饱和脂肪酸提供的能量应小于10%，至少55%的能量应来自碳水化合物。

营养不良

营养不良是由于摄入不足或胃肠道吸收异常，过度的消耗或由体内疾病使能量代谢改变所致。

门诊或住院病人若达到下列一条或多条标准，有营养不良的危险。

- 3个月内非主观减重，而体重下降大于10%。
- 体重小于理想体重的90%(表2-1)。
- 体重指数(BMI：体重/身高^2)小于18.5。

表2-1　理想体重表

男性				女性			
身高	体重	身高	体重	身高	体重	身高	体重
145	51.9	162	61.7	140	44.9	157	54.3
146	52.4	163	62.3	141	45.4	158	54.9
147	52.9	164	62.9	142	45.9	159	55.5
148	53.5	165	63.5	143	46.4	160	56.2
149	54.0	166	64.0	144	47.0	161	56.9
150	54.5	167	64.6	145	47.5	162	57.6
151	55.0	168	65.2	146	48.0	163	58.3
152	55.6	169	65.9	147	48.6	164	58.9
153	56.1	170	66.6	148	49.2	165	59.5
154	56.6	171	67.3	149	49.8	166	60.1
155	57.2	172	68.0	150	50.4	167	60.7
156	57.9	173	68.7	151	51.0	168	61.4
157	58.6	174	69.4	152	51.5	169	62.1
158	59.3	175	70.1	153	52.0		
159	59.9	176	70.8	154	52.5		
160	60.5	177	71.6	155	53.1		
161	61.1	178	72.4	156	53.7		

续表

男性				女性			
身高	体重	身高	体重	身高	体重	身高	体重
179	73.3	183	76.5				
180	74.2	184	77.3				
181	75.0	185	78.1				
182	75.8	186	78.9				

[a] 身高的单位:厘米,体重的单位:公斤。身高(厘米/2.54＝身高(磅/英尺),体重×2.2＝体重(磅)

小于理想体重的90%,表示营养不良的危险。小于理想体重的85%,表示有营养不良。小于理想体重的70%,表示严重的营养不良。小于理想体重的60%,常无法生存。在发展中国家常可见两种严重的营养不良:重度消瘦型营养不良,通常指饥饿造成身体脂肪和蛋白质的丢失;恶性营养不良,通常指以蛋白质缺乏为主的营养不良可伴水肿和脂肪肝。在发达国家常可见由于不同的急性和慢性疾病导致的蛋白质-热量营养不良。

病因学　营养不良的主要病因是饥饿,外科手术应激或严重的疾病,及混合病因。饥饿是由于摄入不足及消化不良所致。摄入不足见于:贫困,慢性酒精中毒,神经性厌食症,节食,严重的抑郁症,神经变性病变,痴呆,严格的素食,胰腺炎或肠道缺血导致的疼痛,艾滋病导致的厌食,恶性肿瘤,或肾功能衰竭。消化不良常见于:胰腺功能不足,短肠综合征,食道、胃或肠道梗阻等。其他造成营养不良的病因有:发热,急性创伤,大手术,烧伤,败血症,甲亢,胰腺炎,慢性感染,如:结核或艾滋病的机会感染。混合病因见于:艾滋病,恶性肿瘤,COPD,慢性肝病,克隆氏病,溃疡性结肠炎和肾功能衰竭。

临床表现

- 一般情况:消瘦,短暂的近端肌肉萎缩,皮皱厚度下降。
- 皮肤,头发,指甲:头发易脱落,皮肤易出现碰伤,出血(维生素C),低垂末梢皮疹呈鳞状(锌),皮肤暴露区域色素过度沉着(烟酸,色氨酸),匙状指甲(铁)。
- 眼睛:睑结膜苍白(贫血),夜盲,干涩及Bioto点(维生素A),眼肌瘫痪(维生素B_1)。
- 口腔和粘膜:舌炎或唇炎(核黄素,维生素B_{12}及B_6,叶酸),味觉下降(锌),牙龈炎及牙龈出血(维生素C)。
- 神经系统:定向力障碍(叶酸,磷),幻觉,小脑步态或迟发腓点

(维生素 B_1),周围神经炎(维生素 B_1 和维生素 E),振动觉和本体感觉丧失(维生素 B_{12})。

实验室检查包括:血浆白蛋白下降,PT 增高,用皮肤试验无免疫性显示细胞介导的免疫功能下降,特异性维生素缺乏。

3 电解质、酸碱平衡

钠

在许多病例中,钠失衡源于水的代谢异常。钠代谢异常导致高血容量或低血容量。每个病例,必须关注容量异常(钠平衡)和渗透压(水平衡)。

低钠血症

血浆钠水平低于 135mmol/L 时,称为低钠血症。低钠血症是住院病人最常见的电解质紊乱之一。症状包括:精神错乱,嗜睡,定向力丧失。严重低钠血症(<120mmol/L)可导致癫痫或昏迷。低钠血症常为医源性,并常为“适当”或“不适当”抗利尿激素分泌异常所致。血浆钠的水平并不能代表身体的总钠水平。按容量的状态,低钠血症可分为三类:低容量性低钠血症,等容量性低钠血症,高容量性低钠血症。

低容量性低钠血症

消化液或血液丧失后,可出现轻中度的低钠血症,血浆钠水平 125～135mmol/L。首先,这使三个对器官低灌注反应的系统:肾素-血管紧张素系统,交感神经系统,及 ADH 系统激活,肾脏的重吸收作用加强。其次,住院前应予容量补充(可予水、果汁),最佳的治疗手段为容量补充,可予胶体液或等张溶质和水的晶体液,如生理盐水或乳酸林格氏液。

高容量性低钠血症

慢性心功能衰竭,肝硬化和肾病综合征可造成水肿,并常伴轻中度的低钠血症,血浆钠水平 125～135mmol/L,严重时血浆钠水平可能低于 120mmol/L,其病生理机制与低容量性低钠血症类似,此外,灌注量的下降分别是由于心输出量的下降;动静脉分流;严重的低蛋白血症导致,而非容量消耗。有效的动脉循环血容量下降,ADH 分泌增加使肾重吸收增加,伴随低渗液体补充。病人感到口渴。严重的肾脏疾病,肾 GFR 下降,肾调节渗透压的能力下降,造成水钠潴留及高容量性低钠血症。

治疗主要针对病因,例如:心衰病人减轻后负荷,肝硬化病人进行

穿刺放腹水,肾病综合征病人予激素治疗。及限钠,利尿,有些病人需限水治疗。病因不同,治疗手段截然不同。

等容量性低钠血症

等容量性低钠血症多由抗利尿激素分泌失调综合征(SIADH)分泌不当所致,常由肺部疾病和中枢系统疾病所致。例如:肺炎,结核,胸腔积液,肿瘤,蛛网膜下腔出血,脑膜炎。SIADH亦可见于恶性疾病,如小细胞肺癌及某些药物,如氯磺丙脲,卡马西平,麻醉止痛药,环磷酰胺等。治疗根据病情严重程度,限制水的入量为主,一般应小于1升/日。

Rx 治疗

应缓慢纠正低钠血症,以每小时提高血钠水平0.5mmol/L为宜。最初的24小时低钠血症的纠正不应超过50%。若纠正过快,可出现中枢神经系统髓鞘的破坏。特别是慢性长期存在的低钠血症情况下,更易出现此损害。仅在严重的低钠血症并伴进行性神经系统损害时,如:癫痫时血浆钠水平小于105mmol/L,才快速纠正。

高钠血症

高钠血症较少见,常为医源性,如输入过多的高张盐液。高钠血症常伴水和体液的缺乏。失水大于失钠时可出现高钠血症。常见的病因为:高血糖时继发渗透性利尿,氮质血症,中枢或肾性尿崩症(DI,见第56章),药物(如:放射学对比剂、甘露醇等)。老年患者若渴感下降并需限制液体入量时,发生高钠血症的危险性较高。

Rx 治疗

见表3-1。低钠血症应缓慢纠正水缺乏以避免中枢神经系统的损伤。高钠血症患者在纠正体液不足的同时,应针对病因治疗。中枢性尿崩症患者,鼻腔内滴注去氨加压素较为满意。锂所致的肾性尿崩症患者可使用阿米洛利(2.5~10mg/d)或双氢克尿噻(12.5~50mg/d)或两者联合用药减少多尿。相矛盾地,利尿剂的使用降低远端小管的滤过动能,因此,减少游离水分的丢失和多尿。有时,也用非甾体消炎药治疗肾性尿崩症,而其潜在的肾毒性限制此类药物的使用。

表3-1 高钠血症的治疗

水缺失
1. 估计身体的总水量(TBW):体重的50%~60%
2. 计算游离水的缺乏:(血钠测定值−140)/140×TBW
3. 在48~72小时内补充缺失量

续表

4. 进行的水丢失量 利用尿流率(V)和尿 Na 和 K 浓度计算自由水清除率： $V-V\times(U_{Na}+U_{K})/140$
不显性失水
5. 每天约 10ml/kg：如通风，则可较少，如发热，则较多。
总量
6. 把各种成分加起来，测定 D_5W 水的摄入速度(通常约 50～250ml/kg)

钾代谢

钾是细胞内主要的阳离子，讨论钾离子失衡应考虑到细胞内外的交换(细胞外钾浓度＜总钾的 2%)。胰岛素，β 受体拮抗剂，碱中毒均促进钾转移至细胞内。酸中毒促进钾转出细胞。

表 3-2　低钾的病因

Ⅰ. 摄入不足
- A. 饥饿
- B. 粘土食入

Ⅱ. 进入细胞内
- A. 酸-碱平衡
  1. 代谢性碱中毒
- B. 激素
  1. 胰岛素
  2. β 受体激动剂(内源性或外源性)
  3. α 受体拮抗剂
- C. 合成代谢状态
  1. 维生素 B_{12} 或叶酸(红细胞合成)
  2. 粒-巨噬集落刺激因子(白细胞合成)
  3. 全胃肠外营养
- D. 其他
  1. 假性低钾血症
  2. 低温
  3. 低钾性周期性麻痹
  4. 钡中毒

Ⅲ. 丢失增加
- A. 非肾性

续表

1. 胃肠道丢失(腹泻)
2. 体表丢失(出汗)
B. 肾性
1. 远端流量增加:利尿剂,渗透性利尿,失盐性肾病
2. 钾排出增多
a. 盐皮质激素分泌过多:原发性醛固酮增多症,继发性醛固酮增多症(恶性高血压、肾素瘤、肾动脉狭窄、血容量不足、盐皮质激素显著增加(甘草、嚼烟、生胃酮)、先天性肾上腺增生、库兴综合征、Bartter 综合征)
b. 远端非重吸收阴离子增多:近端肾小管酸中毒Ⅱ型、糖尿病酮症酸中毒、吸食强力胶习惯、青霉素派生物
c. 其他:两性霉素 B 中毒、Liddle 综合征、低镁血症

低钾血症

低钾血症的主要病因见表 3-2。低钾血症可造成房性和室性心律失常。病人若合并镁缺乏,如利尿剂治疗后或服用地高辛时更易出现心律失常。低钾血症其他明显的症状是肌无力,尤其是血钾低于 2.5mmol/L 时症状更明显。若持续时间长,可能出现肠梗阻和多尿。病史及尿钾的监测可帮助鉴别低钾的病因。

Rx 治疗

低钾血症的治疗包括:治疗急性原发病如腹泻;停用可能造成低钾的药物,如:袢利尿剂或噻嗪类利尿剂;补充钾盐,如:口服 kcl。少见病例,予以 $KHCO_3$ 或醋酸钾。存在镁缺乏时低钾血症很难纠正。在一些病例中,两种阳离子均需补充(如顺铂致肾损伤)。若袢利尿剂或噻嗪类利尿剂不能停用,可加用保钾利尿剂,如:阿米洛利、螺内酯。慢性心衰病人服用利尿剂导致低钾血症时,ACEI 类药物有助于升高血钾水平,并可拮抗心律失常。严重的低钾血症(<2.5mmol/L)和/或不能耐受口服补钾时,予静脉补钾,速度不超过 20mmol/h,并应进行监测。

高钾血症

高钾血症的病因见表 3-3。高钾血症多由钾排泄降低所致,药物亦可导致血钾增高。计算跨管钾浓度梯度(TTKG)有助于诊断。$TTKG = U_k P_{osm} / P_k U_{osm}$(U:尿,P:血浆)。TTKG<10 提示血钾排泄下降是由于:(1)醛固酮减少,或(2)肾拮抗盐皮质激素的作用,予氟氢可的松 0.2mg,有助于增加钾的排泄,TTKG 下降,因而用于鉴别诊断。

表 3-3 高钾血症的主要病因

Ⅰ. 假性高钾血症
  A. 血小板增多症，白细胞增多症，体外溶血
Ⅱ. 细胞内钾转移至细胞外
  A. 酸中毒
  B. 渗透压增高：高渗性右旋葡萄糖，甘露醇，放射性对比剂
  C. 非心脏选择性β受体拮抗剂
  D. 洋地黄中毒
  E. 高钾性周期性麻痹
Ⅲ. 钾排泄下降
  A. 远端保钾利尿剂：螺内酯，氨苯蝶啶，阿米洛利，三甲氧苄嘧啶
  B. 远端分泌量下降：充血性心衰，血容量不足，环孢霉素中毒，非甾体消炎药
  C. 肾小管酸中毒，Ⅳ型
    1. 小管间质性疾病：a 肾盂肾炎，间质性肾炎，返流性肾病，重金属如 Pb 肾病
    2. 糖尿病肾小球硬化
  D. 低 aFR 进展性肾功能不全
  E. 盐皮质激素作用下降：Addison 病，先天性肾上腺酶缺陷，其他类型肾上腺功能不全，肝素，ACEI，AⅡ受体拮抗剂

高钾血症最严重的影响是改变心脏的传导，导致心动过缓甚至引发心脏骤停。低钙血症和酸中毒可加重高钾血症对心脏的影响。图 3-1 显示高钾血症心电图变化。高钾血症的治疗见表 3-4。

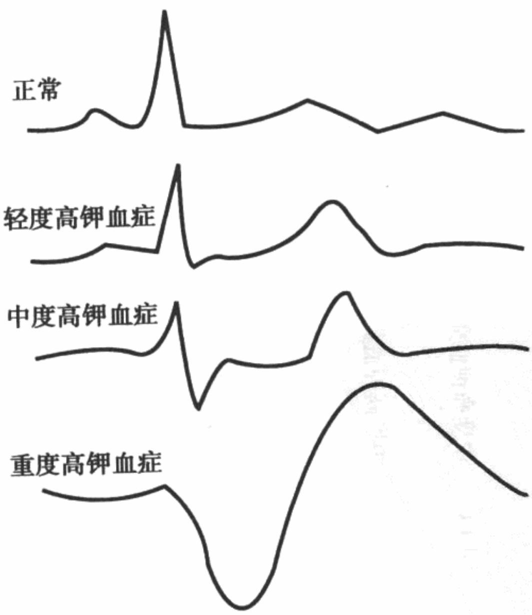


图 3-1 正常和高钾血症时的心电图改变。T 波高尖(心前导联)、R 波降低、宽 QRS 波、P-R 延长、P 波消失和最终的正弦波

表 3-4 高钾血症的治疗

治疗	指征	剂量	起效时间	持续时间	机制	备注
葡萄糖酸钙[a]	K＞6.5mmol/L伴随严重心电图改变	10%溶液10ml静注	1～5分钟	30分钟	拮抗心脏及神经肌肉毒性	起效快。监测心电图，如ECG仍异常5分钟后可重复。使用洋地黄风险增加，并纠正存在的低钠血症，随后给予其他降低高钾治疗
胰岛素＋葡萄糖	中度高钾血症仅高尖T波	10U＋50%50ml静点	15～45分钟	4～6小时	K转移至细胞内	如果血糖升高，不一定使用葡萄糖。15分钟后可重复，胰岛素，必要时可加用葡萄糖点滴
$NaHCO_3$	中度高钾血症	90mmol＞5分钟静推	即刻	短	K转移至细胞，可导致低钙	酸中毒时较有效，心衰和高钠血症时风险增加，警惕低钙血症手足抽搐
树脂交换＋山梨醇	中度高钾血症	口服30g及20%山梨醇50ml。灌肠：50g加入20%山梨醇灌肠剂200ml维持45分钟	1小时	4～6小时	转移钾	口服每克树脂可清除1mmol钾离子，灌肠可清除0.5mmol钾离子，每4小时可重复，用于心衰时应小心
速尿	中度高钾血症，血肌酐＜265mmol/L	20～40mg静推	15分钟	4小时	尿钾排出增加	钾排泄不足时最有效(若高钾血症由于钾离子排泄异常导致)
透析	肾衰伴高钾		即刻	不等	转移钾	血液透析最有效，亦可改善酸中毒

[a] 若存在循环不稳定或异常使用氯化钙更佳

酸碱平衡紊乱(图 3-2)

人体 pH(正常值 7.35～7.45)依赖肺脏和肾脏的调节。根据 Henderson-Hasselbalch 平衡,pH 值由 HCO_3^-(肾脏的调节)/PCO_2(肺脏的调节)的决定。HCO_3^-/PCO_2 比值的变化有助于确定酸碱平衡紊乱。酸中毒是由于酸性物质增加或碱性物质的丢失;病因可能为代谢性(血浆 HCO_3^- 下降)或呼吸性(PCO_2 增加)。碱中毒是由于酸性物质的丢失或碱性物质增加;病因可能为代谢性(血浆 HCO_3^- 增加)或呼吸性(PCO_2 下降)。

为局限 PH 值的变化,代谢异常引起的通气代偿即时发生;呼吸异常引起肾脏调节代偿则需数日。单纯的酸碱平衡紊乱包括原发异常及

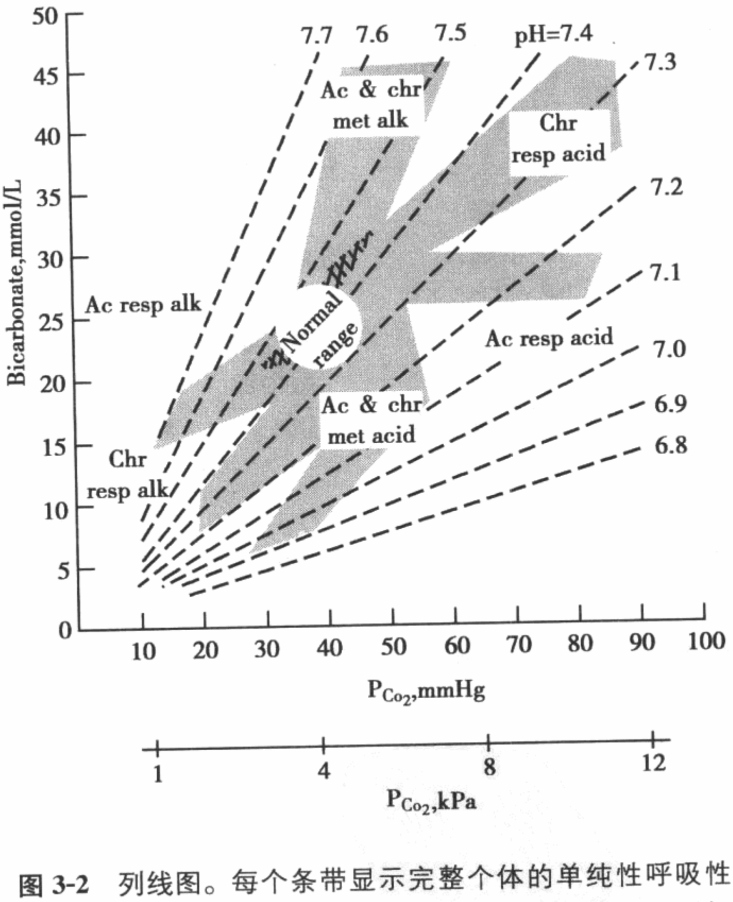


图 3-2 列线图。每个条带显示完整个体的单纯性呼吸性代谢性酸碱平衡紊乱。每个"可信区间"代表均值±2SD(标准差)。即:患者对于平衡紊乱的代偿反应。Ac:急性;chr:慢性;res:呼吸性;met:代谢性;acid:酸中毒;alk:碱中毒

其代偿效应。混合性酸碱平衡紊乱则包括多种原发异常混合存在。当阴离子变化显著高于或低于血浆 HCO_3^- 的变化，则考虑存在混合性酸碱平衡紊乱（见下文）。

代谢性酸中毒

代谢性酸中毒是因为产酸增多（组织或非组织）或 HCO_3^- 丢失导致。可按阴离子间隙：$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ 进行病因分类，见表 3-5。阴离子间隙增加（>12mmol/L）是由于酸的增多和非测定的阴离子增多，见于：酮症酸中毒（糖尿病，饥饿，酒精），乳酸酸中毒，水杨酸、乙二醇、乙醇中毒和肾功能不全。

表 3-5 代谢性酸中毒

非阴离子间隙性酸中毒		阴离子间隙性酸中毒	
病因	线索	病因	线索
腹泻	排泄物 K^+ 升高	糖尿病酮症	高血糖
肠造口术	引流		酮体
肾小管酸中毒		肾功能衰竭	尿毒症
近端	K^+ 下降		尿素氮升高
远端	K^+ 下降，尿 pH>5.5	乳酸酸中毒	肌酐升高
稀释	扩容	酒精性酮症酸中毒	乏力，酮体渗透压间隙
输尿管乙状结肠吻合术	阻塞性肠梗阻	饥饿	轻度酸中毒、酮体
高营养支持	氨基酸输入	水杨酸中毒	耳鸣，酮体药物的血药浓度升高
赖氨酸 HCl、NH_4Cl、精氨酸 HCl	此类物质输入过多	甲醇	视网膜炎，阴离子间隙增加，毒物筛查
		乙二醇	渗透压间隙肾功能不全症状＋毒物筛查
			中枢神经系统症状

通过测定尿素氮，肌酐，血糖，酮体，乳酸，血浆渗透压和毒物筛查等辅助诊断。某些常用药物，如：二甲双胍，抗反转录病毒药物可导致

乳酸性酸中毒。

正阴离子间隙性酸中毒见于：消化道丢失 HCO_3^-；或肾脏丢失 HCO_3^-，如：肾小管酸中毒，尿路梗阻；输注含盐液体快速扩容，及输入赖氨酸 HCl、NH_4Cl。计算阴离子间隙有助于评价高氯性代谢性酸中毒。阴离子间隙为负值提示：消化液丢失。阴离子间隙为正值提示：尿液酸化作用的变。

代谢性酸中毒的临床表现包括：过度通气，心血管性休克，非特异性症状有厌食，昏迷等。

Rx 治疗

代谢性酸中毒的治疗应针对原发病因和严重程度。通常纠正潜在异常，是否予碱制剂治疗有争议。对乳酸性酸中毒可予 HCO_3^- 静点，维持血浆 HCO_3^- 8～10mmol/L 及 pH＞7.1。乳酸性酸中毒伴心源性休克时予碳酸氢盐可加重症状。

慢性酸中毒当 HCO_3^-＜18～20mmol/L 或有厌食、乏力等症状时应予治疗。肾功能不全时，酸中毒可促进蛋白质的分解代谢，加重肾性骨病。枸橼酸钠的口感较 $NaHCO_3$ 好，但可促进铝的吸收，故在严重的肾功能不全时应避免使用。口服 $NaHCO_3$ 通常起始量为 650mg，tid，可加量达到理想的血 HCO_3^- 浓度。对乳酸性酸中毒的其他治疗仍存在争议。

代谢性碱中毒

原发性血浆 HCO_3^- 水平增加。许多病例由体液减少和胃肠道、肾脏失酸所致。少数情况下，肾 HCO_3^- 重吸收持续存在时，予 HCO_3^- 或来自内源性的乳酸也可导致代谢性碱中毒。呕吐时，Cl^- 的丢失使肾重吸收 Na^+ 的能力下降，HCO_3^- 重吸收增加，导致碱中毒，尿 Cl^- 常下降（＜10mmol/L）。醛固酮增多症可增加 H^+ 排出，促 HCO_3^- 重吸收，导致碱中毒。严重低 K^+ 时，HCO_3^- 重吸收增加，亦导致碱中毒，尿 Cl^-＞20mmol/L。见表 3-6。

表 3-6 代谢性碱中毒

Cl^- 反应性（低尿 Cl^-）	Cl^- 无反应性（高尿 Cl^-）
胃肠因素	肾上腺疾病
呕吐	醛固酮增多症
胃肠减压引流	Cushing 综合征（1°、2°、异位）
Cl 丢失性腹泻	外源性类固醇
结肠绒毛状腺瘤	糖或盐皮质激素

续表

Cl^- 反应性(低尿 Cl^-)	Cl^- 无反应性(高尿 Cl^-)
利尿治疗	生胃酮、甘草
甲状腺性神经衰弱	Bartter 综合征
羧苄青霉素或青霉素	碱摄入,返流性碱中毒

呕吐和经鼻胃肠引流可致体液和 HCl 丧失,尿钾增多和碱中毒。利尿剂可导致容量下降,血 Cl^- 下降和低 K^+,是代谢性碱中毒常见病因。高 PCO_2 及高 HCO_3^- 的慢性肺部疾病患者,在通气好转后出现碱中毒。

Cushing 综合征可使盐皮质激素活性增加,致代谢性碱中毒。这与容量和 Cl^- 下降无关,对 NaCl 无反应。异位 ACTH 或原发性醛固酮增多症的症状可能更重。

严重的低钾血症导致代谢性碱中毒。

诊断

未使用利尿剂时,随诊尿 Cl^- 含量对诊断有所帮助。Cl 排出量较 Na 排出量可更好地明确碱中毒时对扩容的反应。

℞ 治疗

治疗主要针对原发病。低 Cl^- 时予 NaCl,若低钾则应予 KCl。肾上腺功能增高时,应治疗原发病。严重的碱中毒需予酸制剂:NaCl、HCl 或乙酰唑胺。初始 H^+ 的需要量为:$0.5\times$体重(kg)$\times(HCO_3^- -24)$。

呼吸性酸中毒

呼吸衰竭造成 CO_2 潴留。病因为:镇静剂,中风,慢性肺部疾病,呼吸道阻塞,严重肺水肿,神经肌肉疾病,心肺骤停。症状包括:反应迟钝,扑翼样震颤,意识不清等。

℞ 治疗

改善通气,缓解气管痉挛,严重病例需气管插管。低潮气量伴呼吸性酸中毒的 ICU 病人,若维持正常的 pH 值,常需过度纠正酸中毒。

呼吸性碱中毒

过度通气致原发性 CO_2 下降及 pH 值升高。病因:肺炎,肺水肿,间质性肺病,哮喘。疼痛和精神性疾病也很常见。其他病因有:发热,低氧血症,败血症,震颤,谵妄,乙酰唑胺,水杨酸,肝衰竭,过度机械通气,中枢神经系统损伤。妊娠可导致轻度呼吸性碱中毒。严重的呼吸性碱中毒可导致:癫痫,手足抽搐,心律失常,意识丧失。

治疗

治疗以针对病因为主。对精神因素病例予镇静剂或口罩袋子再吸入所呼出的气体。

混合性酸碱平衡紊乱

在某种情况下,可出现多种酸碱代谢障碍共存。例如:心源性休克时,代谢性酸中毒与呼吸性酸中毒并存。呕吐和糖尿病酮症可致代谢性碱中毒及代谢性酸中毒。败血症可致代谢性酸中毒和呼吸性碱中毒。临床症状或 PCO_2 及 HCO_3^- 与单纯的酸碱失衡不同应考虑存在混合性酸碱代谢障碍。

单纯阴离子间隙性酸中毒时,阴离子间隙增高与 HCO_3^- 下降成比例。HCO_3 正常而阴离子间隙增高,提示阴离子间隙性酸中毒和代谢性碱中毒。代谢性酸中毒所致 HCO_3^- 下降明显高于阴离子间隙时,提示阴离子间隙性酸中毒和非阴离子间隙性酸中毒并存。

4 肠内及胃肠外营养

当病人有营养不良或营养不良的危险性(例:除外进食充分或分解代谢状态的患者,如:败血症,烧伤,或肿瘤)时,应予营养支持(见图 4-1:开始特定营养支持(SNS)的决策树)。

肠内营养指利用肠道,通过口腔或不同的饲喂管道(鼻胃管,胃造口管,空肠造口管,或胃空肠吻合管)予营养支持。胃肠外营养指营养液通过外周放置的中心插管(PICC)、中心插管给予营养支持。尽量选择肠内营养,因为肠内营养支持胃肠道的消化、吸收和免疫功能,而且费用是胃肠外营养的 1/10。胃肠外营养用于严重的胰腺炎,坏死性小肠结肠炎,长时间的肠梗阻和远端肠梗阻。

肠内营养

标准的肠内营养的配方如下:

- 热量:1kcal/ml。
- 蛋白质:占热量的 14%,酪蛋白,大豆,乳白蛋白。
- 脂肪:占热量的 30%,大豆,红花油。
- 碳水化合物:占热量的 60%,水解的谷物淀粉,糊精麦芽糖复合剂,蔗糖。
- 能量摄入>1500kcal/d 时,需补充全部的矿物质和维生素。
- 渗透压:约 300mos mol/kg。

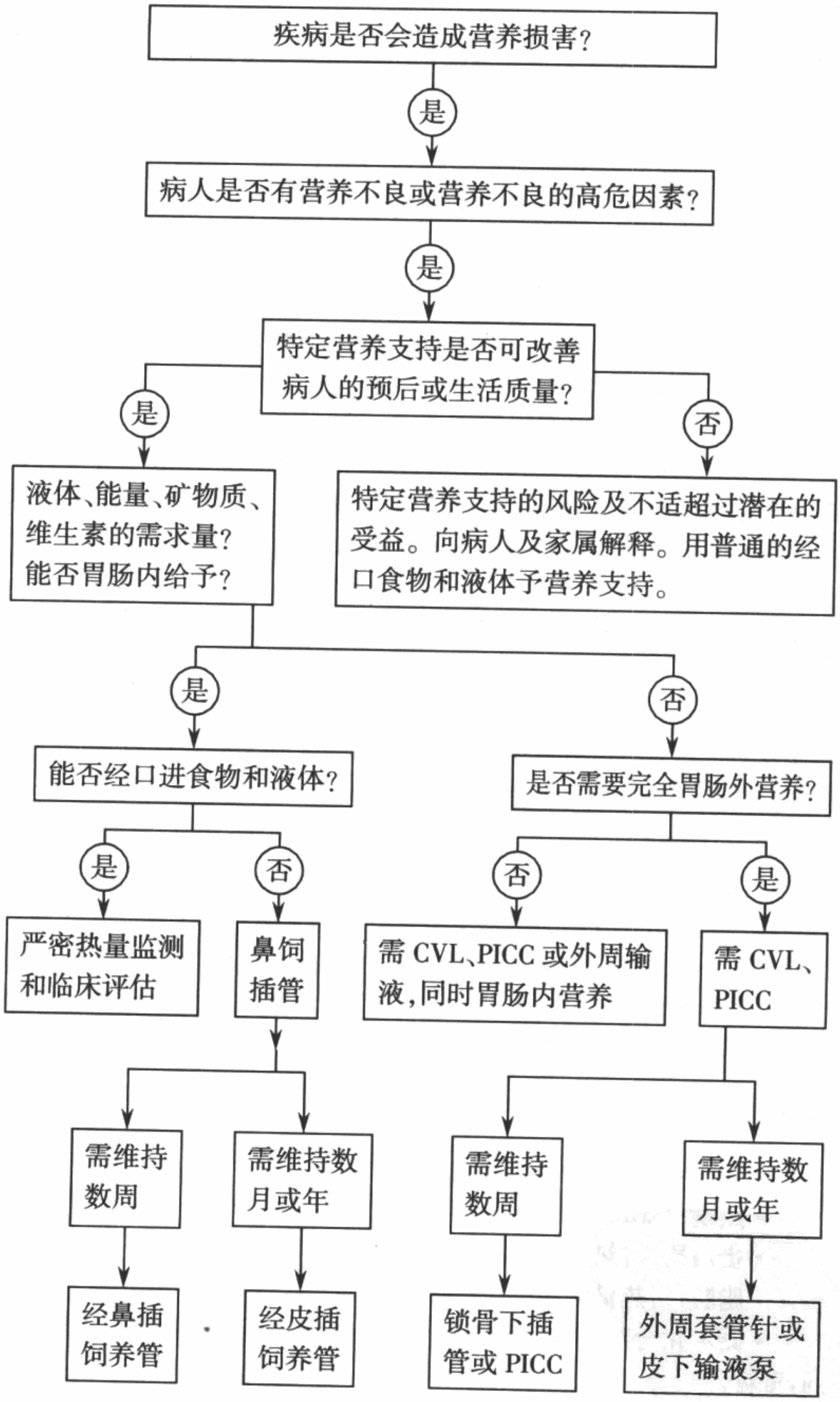


图4-1　特定营养支持的决策流程。注:CVL:中心静脉插管,PICC:外周置入中心静脉导管

应根据临床指征和不同的疾病状态调节肠内营养的配方。在抬高床头，确认正确置管后，以25～50ml/h的速度开始予半量的营养液持续滴入。若耐受可予全量滴入。肠内营养的并发症为：误吸，腹泻，电解质紊乱，鼻窦炎，食管炎。

胃肠外营养

胃肠外营养的配方包括充足的液体(35ml/kg，应补充异常损失)；能量来自糖、蛋白质和脂肪溶液。重病人可予必需营养，如：核苷酸，蛋氨酸；矿物质和维生素。胃肠外营养的并发症为：置管后的机械性损伤，导管败血症，液体过负荷，高血糖，低磷酸盐血症，低钾血症，酸碱和电解质失衡，胆汁淤积，代谢性骨病，和微量元素缺乏。

肠内及胃肠外营养支持时应监测以下参数：

• 体液平衡(体重、出入量)。

• 血糖，电解质，尿素氮(若稳定可每周两次)。

• 血清肌酐，白蛋白，磷，钙，镁，血色素，白细胞(基础值及每周两次)。

• INR(基础值，此后每周一次)。

• 微量元素的测定。

特定微量元素缺陷

微量元素缺陷的治疗见表4-1。

表4-1 普通维生素和矿物质缺乏的治疗

营养成分	治 疗
维生素A[a,b,c]	若视觉改变100 000IU IM或200 000IU PO×1 若慢性吸收障碍，50 000IU PO×1月
维生素C	200mg PO qd
维生素E[a]	800～1200mg PO qd
维生素K[a]	若慢性吸收障碍10mg IV×1或1～2mg PO qd
维生素B_1[b]	100mg IV×7天后10mg PO qd
烟酸	100～200mg PO tid×5天
维生素B_6	50mg PO qd，若药物导致，100～200mg PO qd
锌[bc]	60mg PO bid

[a] 与脂肪吸收不良有关，并与维生素D缺陷有关

[b] 与慢性酒精中毒有关

[c] 与蛋白质-热量营养不良有关

5 输血及成分输血

输血

全血输入

急性失血造成低血容量时，全血的输入可提高携氧能力并扩容。急性失血时，红细胞压积在48小时内常无法反映失血的程度。

红细胞输入

输入红细胞的指征：有症状需立即纠正的贫血或对治疗无反应的贫血。输入压积红细胞的指征：病人伴有心血管或肺部疾病，血色素在70～90g/L。当Hb<70g/L时，常需输血。1单位的压积红细胞可提高血色素约10g/L。在急性失血时，可用压积红细胞、新鲜冰冻血浆、和血小板代替全血，比例约为：3∶1∶10。去除白细胞后，可减少异常免疫反应的风险及感染CMV的风险。洗涤可去除供者的血浆，减少过敏反应。照射可杀死供者异常反应的淋巴细胞，减少受血者的移植物抗宿主反应。应避免相关的捐献者。

其他适应证 (1)高输血治疗：可阻止产生缺陷的细胞，例：地中海贫血和镰刀细胞性贫血。(2)换血疗法：用于治疗新生儿溶血性疾病和镰刀细胞性贫血危象。(3)移植的受者：可减少尸体肾移植的排异反应。

并发症(见表5-1)

表5-1 输血并发症发生的风险

输血并发症	发生几率
反应	
发热(FNHTR)	1～4∶100
过敏	1～4∶100
迟发性溶血	1∶1000
TRALI	1∶5000
急性溶血	1∶12 000
致死性溶血	1∶100 000
过敏	1∶150 000
感染[a]	
乙型肝炎	1∶63 000
丙型肝炎	1∶1 600 000

续表

输血并发症	发生几率
HIV-1,HIV-2	1∶1 960 000
HTLV-Ⅰ和Ⅱ	1∶641 000
疟疾	1∶4 000 000
其他并发症	
RBC 异常敏感	1∶100
HLA 异常敏感	1∶10
移植物抗宿主反应	少见

[a] 输血相关感染较少见,理论或少见危险因素包括:甲肝病毒,细小病毒 B-19,天鼠巴贝虫(巴贝西虫病),博氏疏螺旋体(莱姆病),克氏锥虫(Chagas 病),及梅毒螺旋体,人疱疹病毒及乙肝病毒

注:FNHTR:非溶血性输血反应发热,TRALI:输血相关急性肺损伤,HTLV:人类嗜 T 淋巴细胞病毒

(1)输血反应:急性或迟发输血反应,发生率 1%~4%。IgA 缺乏的病人有严重反应的高危险性。(2)感染:细菌(少见),丙型肝炎(发生率 1/1 600 000),HIV 感染(发生率 1/1 960 000)。(3)循环负荷过高。(4)铁过负荷:每个单位红细胞含 200~250mg 铁。输入 100 单位红细胞(儿童低于此剂量),在无失血情况下可发生血色病,需用螯合剂进行除铁治疗。(5)移植物抗宿主反应。(6)异常免疫反应。

自体输血

利用病人自身贮存的血液进行回输,可避免输捐献者血液带来的潜在的危险,这种方法也用于有多种红细胞抗体的病人。铁储备正常时予促红细胞生成素(50~150U/kg SC,3 次/周),可加速自身血液收集的速度。

血小板输入

当血小板<10 000/μl(急性白血病时<20 000/μl)需输血小板。前一次输血小板若未产生血小板抗体,1 单位的血小板可提高血小板计数约 10 000/μl。在输入后 1 小时及 24 小时进行评估血小板计数。若病人有异常血小板抗体时,需输入 HLA 相匹配且单一供者的血小板。

血浆成分输入

新鲜冰冻血浆可提供凝血因子,纤维蛋白原,蛋白 C,蛋白 S,及抗凝血酶。用于纠正凝血机制障碍,拮抗华法林的效应,及治疗血栓性血

小板减少性紫癜(TTP)。血浆冷沉淀物可提供纤维蛋白原，凝血因子Ⅷ和VW因子，被用于重组或浓缩凝血因子Ⅷ的替代品。

治疗性血液成分去除

治疗性血液成分去除是指去除细胞间或血浆中的血液成分。

白细胞分离

指去除白细胞，常用于急性白血病的治疗。特别是当急性髓性白血病患者外周白细胞计数明显升高(>100 000/μl)时，可降低白细胞淤滞症(细胞簇介导的血管阻塞事件，如：脑梗死或肺栓塞及出血)。白细胞分离技术正日益增多地用于从肿瘤病人的外周血中采集造血干细胞。这种造血干细胞用于大剂量化疗后恢复病人的造血功能。

血小板分离

骨髓增生异常综合征致血小板增多，导致出血或/和血栓并发症时，血小板分离是辅助性治疗。通常先采用其他的治疗方法。血小板分离的方法也用于提高捐献者的血小板采集量。

血浆分离

指征：(1)高凝状态，如：Waldenstronm 巨球蛋白血症；(2)TTP；(3)免疫系统及自身抗体疾病，如：Good-pasture 综合征，格林巴利，系统性红斑狼疮，特发性血小板增多性紫癜；(4)冷凝蛋白疾病。

6 重症监护的诊治原则

接诊危重病人

对严重生理状况恶化的初期抢救，通常需用侵袭性治疗手段如机械通气、肾透析等，以支持濒临衰竭的器官。抢救成功与否取决于治疗的及时和有效。疾病严重程度的分级，有助于急救方案的选择。APACHE Ⅱ是北美最常用的分级系统，根据ICU收治来源类型(术后选择性监护、非手术性和急诊手术)、慢性病程、最初24小时内12项生理指标的最差记录等进行评分。APACHE不应用于特定个体患者的治疗方案确定。

休克(参见第14章)

除血压外，还应通过多系统终末脏器的低灌注来确定诊断。休克

病人诊断流程见表 14-1。

机械通气支持

开始抢救时应考虑高级心脏支持原则。任何呼吸损伤应考虑是否气管插管和机械通气支持。机械通气可减少呼吸功，提高动脉血氧，促进氧释放入组织，减轻酸中毒。机械通气后常见动脉压下降，主要是由于胸部正压使静脉回流减少，内源性儿茶酚胺减少和应用镇静剂。低血压也与容量控制有关。

呼吸衰竭

根据不同的病生理损害，分为 4 类呼吸衰竭：

Ⅰ型或急性低氧血症呼衰：病因为肺泡水肿（心源性或非心源性）、肺炎或出血。急性呼吸窘迫综合征（ARDS，见第 12 章）是弥漫性肺损伤伴气道水肿，严重低氧血症（动脉血氧与吸入氧浓度比，$PaO_2/FiO_2<200$）。ARDS 的病因有败血症、胰腺炎、胃液误吸、多次输血。目前的通气策略为低潮气量（4～6ml/理想公斤体重），以避免肺的通气损伤。

Ⅱ型呼衰

此类型反映肺泡的低通气量和 CO_2 排除障碍。

- 中枢性呼吸损伤：药物过量、脑干损伤、甲状腺功能低下等。
- 呼吸肌损伤：重症肌无力、格林-巴利综合征、肌病等。
- 呼吸系统负荷过大：支气管痉挛、上呼吸道梗阻、气胸或胸腔积液引起的肺顺应性下降，或肺栓塞或酸中毒导致死腔增加，通气需求增大。

应治疗基础疾病，并通过面罩或气管插管进行机械通气。

Ⅲ型呼衰

常继发于术后肺不张，治疗应鼓励深呼吸，必要时面罩通气。

Ⅳ型呼衰

休克或心源性肺水肿时，因呼吸肌低灌注所致，常需机械通气。

Rx 治疗

机械通气患者的监护　机械通气常需使用止痛剂和抗焦虑剂，出现极度呼吸肌不协调，可使用神经-肌肉阻断剂。

机械通气的终止　对机械通气稳定的患者，应每天评估能否脱机。浅快呼吸指数（f/V_T＝呼吸次数/自发呼吸时最低潮气量）可预测能否终止机械通气。$f/V_T<105$，可尝试在最小呼气末正压通气（PEEP）模式（$5cmH_2O$）下 2 小时自主呼吸，如不出现呼吸过速、心动过速、低血压或缺氧，可试行脱机。

多器官衰竭

危重病人可出现2个或多个器官功能障碍，这常是系统炎症反应的结果，如：败血症，胰腺炎。危重时常可出现肝脏、肾脏、肺、或血液系统的功能不全。

ICU病房的监测

危重病人常需封闭、持续的重要脏器功能监测。皮肤血氧饱和度和经常的动脉血气分析可显示酸碱平衡失调的演变。现代呼吸机有精密的预警系统，可显示：过度通气或通气不足，呼吸过快。动脉内压力监测和间断的肺动脉压测定可显示心输出量和氧输出量。

防止并发症

危重患者可能出现一系列并发症，包括以下：

- 贫血：常见原因为炎症和医源性失血。
- 静脉血栓：尽管有标准的肝素预防，仍有静脉血栓的可能性，甚至在中心静脉插管处可能出现静脉血栓。
- 胃肠出血：常发生于出血性腹泻或呼吸衰竭的病人，需予中和酸中毒的治疗。
- 肾衰：应用肾毒性药物或染料(dye)检查。

有证据表明，严格的血糖控制（<6.1mmol/L）可降低危重病人的死亡率。

治疗的停止和撤销：

技术的进展使许多病人需长期在ICU中治疗，但恢复的可能性很小。伦理上，患者家属和监护人需决定对危重病人和不可治愈病人是否停止治疗。

7 呼吸衰竭

定义和分类

- 呼吸系统一个或多个组成部分功能不全，导致的气体交换衰竭。
- 分为低氧血症（PaO_2<60mmHg）、高二氧化碳血症（$PaCO_2$<45mmHg）和混合型。
- 根据发病情况可分为急性呼吸衰竭、慢性呼衰。急性呼吸衰竭是指短期内突然发生的呼吸衰竭。慢性呼吸衰竭是指较长时间代偿性

呼吸功能不全。急或慢性呼衰是在慢性呼吸功能不全患者病情加重，常见于慢性阻塞性肺病。

病理生理

呼吸系统一个或多个组成部分功能不全，导致的气体交换衰竭，即产生呼吸衰竭。

- 中枢系统紊乱造成呼吸衰竭，属中枢性呼衰。
- 呼吸泵功能障碍：膈肌、肋间肌为胸壁活动肌肉，出现肌麻痹，属泵障碍。
- 气道狭窄、塌陷、痉挛或阻塞引起的呼吸障碍属气道系统障碍。
- 肺泡塌陷、渗出等引起呼衰，属肺泡网障碍。
- 肺毛细血管阻塞、炎症、肥厚等引起的呼衰，属肺血管功能障碍。

临床评估

首先检查上呼吸道情况，及有无呼吸窘迫的体征如鼻翼扇动、肋间凹陷、出汗、意识状态等。有哮鸣音的患者若存在胸锁乳突肌和脉搏矛盾运动，表明哮喘严重。呼吸音不对称提示气胸、肺不张或肺炎。血气分析可快速评价氧气产生的状况。测定血 CO_2 水平和酸碱平衡状态也必须进行动脉血气分析。因存在迅速恶化、致死的潜在危险，未明确诊断之前常即需开始治疗。

- 中枢性功能障碍：高碳酸血症患者的病史，无呼吸急促(呼吸频率<12 次/分)，但有神志改变，提示中枢功能障碍。
- 泵衰竭：平卧位出现腹部矛盾呼吸(膈肌痉挛)、周围肌肉无力，最大吸气压下降，提示泵衰竭。
- 哮喘提示上呼吸道功能障碍，哮鸣音提示下呼吸道功能障碍。气道阻塞患者可由以下征象推测：目前患者呼吸机显示的时间曲线。自发性 PEEP 是另一个反映阻塞的征象，提示该类患者呼气时肺排空延迟。
- 呼吸机辅助通气的患者可通过观察流量-时间曲线判断有无气道阻塞。内源性 PEEP 反映机械通气病人肺排空延迟，是气道阻塞的另一个指标。
- 肺泡部分功能障碍：肺实变时可闻及管状呼吸音，叩诊为浊音。肺泡充血使肺硬度增加，顺应性下降。使用呼吸机时，顺应性[VT/(吸气末平台压-PEEP)]，低于 30ml/cm H_2O。
- 肺血管功能障碍：右心功能不全体征(P_2 增高，JVP 增高，右侧

卧位加重)间接反映肺血管功能障碍。

℞ 治疗

• 首先应建立有效的氧气源。若高碳酸血症与酸中毒并存,应行机械通气。

• 不论是否有其他呼吸衰竭的机制,应注意保持气道是否持续开放。保持气道通畅的方法为去除异物、抽吸或抬高下颌等。

• 若呼衰由肺泡功能障碍所致,外源性 PEEP 可增加呼气末肺容量,有助于提高动脉血氧水平。

8 疼痛及其治疗

疼痛为疾病的常见症状。治疗依赖于确定疼痛的病因,缓解诱因,及尽可能迅速缓解症状。

疼痛产生的路径

引起疼痛产生的刺激,兴奋了皮肤及内脏的周围神经末梢,并传导至位于脊髓髓质的二级神经元,最终传导至丘脑,定位于皮质的躯体感觉区。平行传导通路连接脑干核、丘脑中层核,投射至边缘系统,产生疼痛感觉。疼痛的传导通过5-羟色胺,去甲肾上腺素和几种神经肽的释放来调节。

止痛药的作用机制包括:减少组织的炎症反应(NSAIDS,前列腺素合成抑制剂),干预疼痛的传导(麻醉剂),增加下传调节(麻醉剂和抗抑郁剂)。抗惊厥药物(加巴赉丁、卡马西平)对周围神经损伤造成的异常痛觉敏感可能有效。

评价

疼痛可能来自躯体(皮肤,关节,肌肉),内脏或神经(神经元,脊髓或丘脑的损伤)。其特点见表8-1。

表8-1 躯体和神经性疼痛的特点

躯体性疼痛
伤害性刺激明显
定位明确
与病人既往的躯体性疼痛类似
抗炎或麻醉性止痛剂可缓解

续表

内脏疼痛
常由炎症刺激所致
定位不清并常有放射痛
伴非局限性不适,如:恶心,腹胀
麻醉性止痛剂可缓解
神经性疼痛
无明显伤害性刺激
伴神经损伤,例:感觉受损,无力
异常的内脏痛,常有电击样或枪击样性质
麻醉性止痛剂仅部分缓解,抗抑郁剂或抗惊厥药物可能有效

神经性疼痛可分为:神经痛:疼痛在单一神经分布区,例如三叉神经痛。感觉迟钝:自发性、异常的不快感觉。痛觉过敏和感觉过敏:对触摸或伤害刺激反应过度。异常痛觉:轻度的机械刺激引起痛觉,例:振动引发痛觉。痛觉下降或痛觉缺失。灼性神经痛:周围神经损伤之后,边界不清的持续性烧灼样疼痛,伴交感神经功能障碍(出汗,血管、皮肤及头发的改变-交感神经营养不良)。

致敏作用指在损伤或炎症组织,反复刺激后伤害性感受器的激活阈值降低。炎症因子介导了此反应。可引起压痛,酸性痛觉,痛觉过敏(如晒伤)。

放射性疼痛产生的机制为:内脏和皮肤的痛觉刺激通过共同的单一脊髓神经元传至大脑。深部脏器的疼痛被错误地定位于该神经元所分布的皮肤。

Rx 治疗

急性躯体性疼痛 轻度疼痛可用非麻醉性止痛药,如:阿司匹林,对乙酰氨基酚及 NSAID(表 8-2)。全环氧化酶(COX)抑制剂,尤其在大剂量时,除了对乙酰氨基酚均有抗炎作用。亚急性的肌肉骨骼疼痛和关节炎,选择性 COX-2 抑制剂,如:塞来昔布有效。病人有上消化道溃疡或出血的风险时,应选用 COX-2 抑制剂。麻醉性止痛药多用于缓解严重的疼痛,依病情决定剂量。

慢性疼痛

常很难进行诊断,病人可能出现烦躁。心理评估和行为示范治疗常有帮助。在多学科的疼痛治疗中心常采用上述方法。

表 8-2 止痛药物

常用药物	剂量(mg)	间隔	备注
非麻醉性止痛药			
水杨酸	650po	q4h	需肠衣包装
乙酰氨基酚	650po	q4h	副作用少见
布洛芬	400po	q4～6h	非处方药物
萘普生	250～500po	q12h	半衰期长有延迟反应
非诺洛芬	200po	q4～6h	肾病禁用
消炎痛	25～50po	q8h	胃肠道反应常见
酮洛酸	15～60Im	q4～6h	非胃肠道外途径使用(肌注)
塞来昔布	100～200po	q12～24h	关节炎常用
常用药物	胃肠外剂量(mg)	口服剂量(mg)	备注
麻醉性止痛药			
可待因	30～60q4h	30～60q4h	恶心常见
盐酸羟考酮	—	5～10q4～6h	可与对乙酰氨基酚或阿司匹林合用
吗啡	10q4h	60q4h	
吗啡控释片	—	30～200bid-tid	口服缓慢释放
氢吗啡酮	1～2q4h	2～4q4h	半衰期比吗啡短
酒石酸左诺啡	2q6～8h	4q6～8h	作用时间长于吗啡,口服吸收好
美沙酮	10q6～8h	20q6～8h	半衰期长有延迟反应
度冷丁	75-100q3-4h	300q4h	口服吸收差

续表

常用药物	胃肠外剂量(mg)	口服剂量(mg)	备注
布托啡诺	—	1～2q4h	鼻腔内
芬太尼	25～100μg/h	—	72h透皮贴
曲马多	—	50～100q4～6h	镇静催眠/肾上腺素能作用

常用药物	5-HT阻滞	NE阻滞	镇静	抗胆碱	直立性低血压	心律失常	平均剂量 mg/d	范围 mg/d
抗抑郁药								
多虑平	++	+	强	中	中	少	200	75～400
阿米替林	++++	++	强	强	中	有	150	25～300
丙咪嗪	++++	++	中	中	强	有	200	75～400
去甲替林	+++	++	中	中	低	有	100	40～150
去甲丙咪嗪	+++	++++	低	低	低	有	150	50～300
万拉法新	+++	++	低	无	无	无	150	75～400

常用药物	口服剂量 mg	间隔
抗惊厥药物		
苯妥英钠	300	每日
卡马西平	200～300	q6h
氯硝安定	1	q6h
加巴喷丁	600～1200	q8h
氧痛惊宁	300	Bid
美西律	150～300	q6～12h

多种病因可引起持续存在的或恶化的疼痛:(1)不可治愈的疼痛性疾病(关节炎,肿瘤,偏头痛,糖尿病神经病变);(2)由躯体疾病所致的永久性神经因素(例:感受器或交感神经损伤);(3)精神因素。

应对病人的用药史和抑郁状态予以关注。抑郁症常见,可治疗,但也有潜在的致死性风险(自杀)。

Rx 治疗

评估后应制定具体的治疗方案和现实的治疗目标。例:夜间睡眠好转,可购物,能恢复工作。生活治疗的提高常需多学科的共同努力,包括:药物治疗,心理咨询,理疗,神经阻断,甚至外科手术治疗。一些患者需在疼痛门诊就诊,而另一些患者药物治疗效果极为显著。

三环类抗抑郁药可能对糖尿病神经痛,神经性疼痛,不典型的面痛,慢性背痛,中风后疼痛等慢性疼痛有效。抗惊厥药物和抗心律失常药物可能缓解神经性疼痛,但是对交感神经功能障碍(如糖尿病神经痛,三叉神经痛)可能无效。联合应用抗惊厥药物(如:加巴喷丁)和抗抑郁药物(如:去甲替林)可能有效地缓解慢性神经痛。

恶性疾病引起的疼痛可应用长效阿片类药物。但对非恶性疾病引起的疼痛是否应用长效阿片类药物存在争议。其他治疗失败后,恶性疾病患者可使用长效的阿片类药物,如:酒石酸左啡诺,美沙酮,控释吗啡,经皮芬太尼等。(表 8-2)

9 内科医师常进行的操作

内科医师,护士及辅助医疗机构人员除进行静脉穿刺取血化验、动脉穿刺血气检查、气管插管、乙状结肠镜、鼻饲导管、静脉置管和导尿操作外(这些操作要求技术熟练,最大限度减少患者痛苦及潜在并发症),还要进行一些侵袭性诊断和治疗措施如胸穿、腰穿和腹穿等穿刺术。另外还有一些需专业人员进行的操作,列举如下:

- 过敏:皮肤试验、鼻镜。
- 心脏病:负荷试验、心脏超声、冠脉插管、血管成形术、支架放置、起搏器、电生理检查、消融、除颤器植入和心脏转复。
- 内分泌:甲状腺活检、动态激素监测、骨密度。
- 胃肠道:上下消化道内窥镜、食道测压、侵入性逆行性胰胆管造影(ERCP)、支架植入、内镜超声、肝脏活检。

- 血液/肿瘤学:骨髓活检、干细胞移植、淋巴结活检和血浆置换。
- 肺:插管和机械通气治疗,支气管镜检查。
- 肾脏:肾活检、透析。
- 风湿学:关节液抽取。

应在超声、CT 和 MRI 等辅助下进行侵袭性操作。可弯曲的纤维光学仪器延伸了到达人体内部的尺度。所有侵袭性操作包括下面提及的,应获得患者的书面知情同意书。

胸腔穿刺

胸腔引流可在床旁进行,指征包括:胸腔积液诊断性检查、缓解积液症状和对恶性肿瘤患者反复的胸腔积液注入硬化剂。

准备工作

左右侧卧位的胸正侧位 X 片了解积液的流动性。限局性积液应行超声或 CT 定位。

操作方法

一般选择后方入路,舒适的体位对于患者和医师是成功的关键。患者应坐于床边,身体前倾、双臂搭在床边枕头上。胸穿病人常出现严重呼吸困难,应判断患者是否能维持体位 10 分钟以上。根据体检和 X 片决定穿刺点,叩浊处即为胸水的范围,进针部位应在此区域最高或次高肋间。应紧贴肋骨上缘进针,以免损伤走行在肋骨下缘的肋间神经、动静脉。

穿刺点以标记笔做记号,严格消毒,利多卡因局部浸润麻醉皮肤和肋骨上缘、壁层胸膜,进入胸膜腔。以带注射器的胸穿针刺进皮肤,直达肋骨上缘。

维持注射器轻度负压,慢慢将穿刺针推进胸膜腔。如只是诊断需要,只需抽取 30～50ml 液体。如需进行治疗,可连接三通将胸腔液引流到引流瓶或引流袋。一次引流量不要超过 1L,一次超过 1～1.5L 可出现复张而导致肺水肿。

拔出穿刺针,压迫 1 分钟以上。

标本收集

根据临床特点确定诊断评估方法,所有胸腔液应送检细胞计数和分类检查、革兰染色和细菌培养。LDH 和蛋白质定量检查,区分是渗出液还是漏出液。如考虑脓胸,应行 pH 检查。有时需行支原体、霉菌培养,葡萄糖、甘油三脂、淀粉酶测定及细胞学检查。

穿刺后处理

气胸患者胸腔穿刺后应 X 片复查评估,如出现新的气短症状,应请医生检查。

腰椎穿刺

怀疑脑膜炎、蛛网膜下腔出血、脑膜瘤和非感染性脑膜炎时应行腰穿检查，评估脑脊液。相对禁忌证包括腰椎局部皮肤感染、可疑脊髓或颅内占位病变。穿刺前应纠正出血性疾病，以免引起硬膜外血肿。血小板计数应大于 50 000/μl 或 INR 应小于 1.5，进行腰椎穿刺较为安全。

准备工作

应熟悉腰穿各种器械。如患者有局灶性神经缺损或体检时发现视乳头水肿，腰穿前应行头颅 CT 检查。

操作方法

可采用两种患者体位：侧卧位和坐位。大多数常规腰穿可采用侧卧位，对于肥胖病人，可选择采用坐位。无论何种体位，患者都应尽可能弯曲脊柱，侧卧位时，患者弯曲如同胎儿体位。双膝靠近腹部。坐位时，患者应弯腰于床边桌上，双臂交叠，头枕其上。

脊髓圆锥位于 $L_{1\sim2}$，穿刺点应选择 $L_{3\sim4}$ 或 $L_{4\sim5}$ 间隙。髂后上棘连线与脊柱交点为 $L_{3\sim4}$ 间隙。记号笔标记穿刺点。常规消毒，细针浸润麻醉皮肤和皮下组织，腰穿针于中线垂直皮肤刺入，并缓慢推进，经常抽出针芯。当穿刺针进入蛛网膜下腔时，有落空感。如遇骨性阻挡，应将穿刺针抽至皮下，针尾偏向尾侧重新穿刺。流出脑脊液时，应于患者侧卧位测量脑脊液压力，如为坐位穿刺患者，需进行体位变化。应至少留取 10～15ml 脑脊液。

将针芯放回，拔出穿刺针。

标本收集

根据临床情况评估脑脊液，通常脑脊液应送细胞计数和分类、蛋白质、葡萄糖测定及细菌培养。特殊检查包括病毒培养、霉菌或支原体培养、VDRL、隐球菌抗原、寡克隆区带(oligoclonal bands)和细胞学检查。

穿刺后处理

为减少穿刺后头痛的发生率，穿刺后患者应至少卧床 3 小时。如出现头痛，应卧床休息，补液或口服止痛药。如出现顽固性头痛，则可能存在持续脑脊液漏，可考虑请麻醉师放置血块补丁(blood patch)。

腹腔穿刺

对于新发腹水或不明原因腹水，抽取腹水分析非常有价值。对于病因明确的失代偿性腹水患者，抽出腹水也是必要的。相对禁忌证包括：出血性体质、既往腹部手术史、肠管膨胀或带分隔的腹水。

准备工作

穿刺前应纠正严重的出血性体质，肠管胀气应留置胃肠减压。穿刺前应排空膀胱。如进行大量腹水穿刺，应准备较大的引流瓶和相应的连接管。

操作方法

适当的体位有利于腹腔穿刺进行。嘱患者平卧，床头抬高 45°。此体位需维持约 15 分钟，使腹水积聚于腹腔低位。

最佳穿刺点是中线上，耻骨联合与脐的中点，此处是血管较少的腹白线。但中线有手术瘢痕时可产生新的血管，应避免中线穿刺。另外的穿刺点可选择下腹部、腹直肌外缘，但门脉高压时应注意侧副血管形成。

常规消毒，局部浸润麻醉皮肤、皮下和腹壁直至腹膜。以带注射器的穿刺针于中线垂直皮肤穿刺，边抽吸，边缓慢向内穿刺。如诊断需要，50ml 腹水即足够。如需放出大量腹水，应通过连接至引流瓶。

抽液后，拔出穿刺针，加压包扎。

标本收集

腹水应送细胞计数和分类检查，革兰染色和细菌培养。测定腹水白蛋白，计算血浆-腹水白蛋白梯度。根据临床需要，特殊检查包括支原体培养、淀粉酶测定、腺苷脱氨酶、甘油三脂测定和细胞学检查。

穿刺后处理

穿刺后应仔细监护，嘱患者平卧数小时。如有持续腹水渗出，穿刺部位应继续加压包扎。肝功能失代偿患者，放出大量腹水后，可能引起血容量突然下降，诱发肝肾综合征。大量放腹水后，静脉给予 25g 白蛋白可降低肾衰的发生率。如腹水检查提示自发性腹膜炎，应尽早使用抗革兰阴性菌的抗生素和静脉注射白蛋白。

10 内科的影像学诊断

内科医师在进行非侵入性诊断时，常常需要借助放射性检查手段，尽管特异性影像检查手段的丰富，胸片和超声检查在诊断上仍起着重要作用，CT 对创伤、中风、颅内出血和脑栓塞等有重要的诊断价值。MRI 和相关检查（MR 血管成像、功能 MRI、MRI 光谱仪）提供对脑、血管、关节及大器官的高分辨图像。这一章将介绍与内科医师相关的放射性检查手段的指征和使用。

胸片

• 可快速检查，是心肺患者的标准检查的一部分。

• 能发现威胁生命的状况如气胸、腹腔游离气体、肺水肿和主动脉破裂。

• 急性肺栓塞时，胸片一般正常。

• 对急性肺炎患者，应4～6周重复检查，了解浸润病灶消退情况。

• 与体检结合，可诊断充血性心衰：心脏增大、头部优势发育、Kerley B线和胸腔积液。

• 气管插管患者应每天检查，了解插管位置和有无气压性损伤。

• 有助于发现肺泡疾病，X线特征为不均质、片状不透明影和支气管气象。

• 有助于了解胸腔积液的流动性。

腹部X线

• 对于肠梗阻病人，应作为常规检查。小肠梗阻的腹平片可见多发气液平、结肠不充气和小肠襻的阶梯状影像。

• 肠穿孔、门静脉积气和中毒性巨结肠时不应使用钡剂。

• 可判断肠管的大小

1. 正常小肠直径<3cm。
2. 盲肠直径可达9cm，其余大肠直径可达6cm。

超声

• 评估胆结石比CT更敏感和特异。

• 可了解肾功能不全患者的肾脏大小，并可除外肾积水。

• 可了解腹部钝性损伤的患者有无腹腔积液。

• 与Doppler联用，可评估动脉硬化情况。

• 可用来评估心脏瓣膜和室壁运动状况。

• 可用作胸腹腔分隔性积液引流前的定位诊断。

• 可测定甲状腺结节大小，并进行导向穿刺。

• 可评估阴囊疾病。

• 评估卵巢的首选方法。

计算机断层扫描

• CT是潜在脑中风患者的初检方法。

• 对蛛网膜下腔出血非常敏感，在急性期比MRI更敏感。

• 对于有精神状态改变的患者，CT是必要的检查，可除外颅内出

血、占位病变、硬膜内外血肿和脑积水。

- 评价头颅和脊柱骨性病变优于 MRI。
- 对于胸痛病人，应行 CT 除外肺栓塞和主动脉破裂等疾病。
- 高分辨 CT 可评估肺间质疾病。
- 胸部 CT 可评估肺淋巴结病的肺部结节。
- 可用于确定有无胸腔或心包积液，并可定位局限性积液。
- 对不明原因腹痛患者，CT 可了解有无阑尾炎、系膜缺血或梗死、憩室炎和胰腺炎。
- 对于肾绞痛患者，CT 可了解有无肾结石。
- 可确定有无胸腔或腹腔脓肿。
- 联合腹平片，可评估肠梗阻，并有助于寻找梗阻原因。
- 对腹痛患者，可判断有无肠扭转和肠套叠。
- 是评估腹膜后病变的影像学诊断选择之一。
- 腹部外伤患者应迅速 CT 检查，了解有无腹腔内出血和评估腹内脏器损伤。

核磁共振

- 对缺血性梗死、痴呆、占位病变、脱髓鞘病变，多数非骨性脊柱病变等，比 CT 有效。
- 可提供大关节如膝关节、髋关节和肩关节的优良影像资料。
- 通常与 CT 或血管造影联用，用于诊断主动脉瘤和先天性心血管疾病。
- 对心脏缺血疾病，MRI 提供室壁运动有用资料，并可判断心肌的活性。
- 诊断肾上腺疾病优于 CT，并可区分良性和恶性肾上腺占位。

11 手术患者的内科评估

目的

- 检查有无加重外科病情和增加手术死亡率的合并症。
- 降低手术风险并优化病人的一般状况。

健康病人　应询问病史和进行体检。

- 简单的病史问询表非常有效。
- 测定运动耐力，寻找运动不耐受的原因。
- 常规实验室检查对健康患者意义不大。

心脏风险评估

心脏并发症是围手术期死亡和病患的最重要原因。可通过将危险因子相加的方法判断手术风险(表 11-1)。Ⅱ级患者应进行非侵袭性心脏检查(如:潘生丁-铊实验或多巴酚丁胺压力心脏超声检查,见第 118 章),Ⅲ级或Ⅳ级患者应进行治疗,降低择期术前的风险。

表 11-1 心脏风险修订指数

因　子		心脏修订的风险度
1. 高风险手术		2.8
2. 缺血性心脏病		2.4
3. 充血性心衰史		1.9
4. 脑血管病史		3.2
5. 使用胰岛素的糖尿病		3.0
6. 术前血肌酐>2.0mg/dl		3.0
分级	**因子数量**	**心脏并发症发生率%**
Ⅰ	0	0.5
Ⅱ	1	1.0
Ⅲ	2	5.0
Ⅳ	3-6	10.0

体格检查　评估未控制的高血压,充血性心衰体征(颈静脉怒张、杂音、S_3),新发的心脏杂音,颈动脉杂音。检查有无苍白、紫绀和营养不良。

实验室检查　ECG 检查明确有无心梗(Q 波)或心律失常。CXR 检查了解有无 CHF(如:心脏肥大,血管重分布,kerley B 线)。根据手术和以下心脏特殊病情决定进一步检查。图 11-1 示心脏评估步骤。

特殊心脏状况

冠脉疾病(CAD)　心梗 6 个月内,择期手术应延期。稳定性 CAD 患者可据图 11-1 流程评估。Ⅰ～Ⅱ级患者(如:轻负重可爬一层楼)或非侵袭性检查示低危险的患者一般可手术。非侵袭性检查示高危险或心功能明显受损,应行冠造。围手术期使用β受体阻滞剂可降低心血管事件,如无禁忌证,应使用该药。

心衰　是围手术期风险的主要预测因素。术前应使用 ACEI 或利尿剂降低肺动脉充血和术后血容量不足的风险。

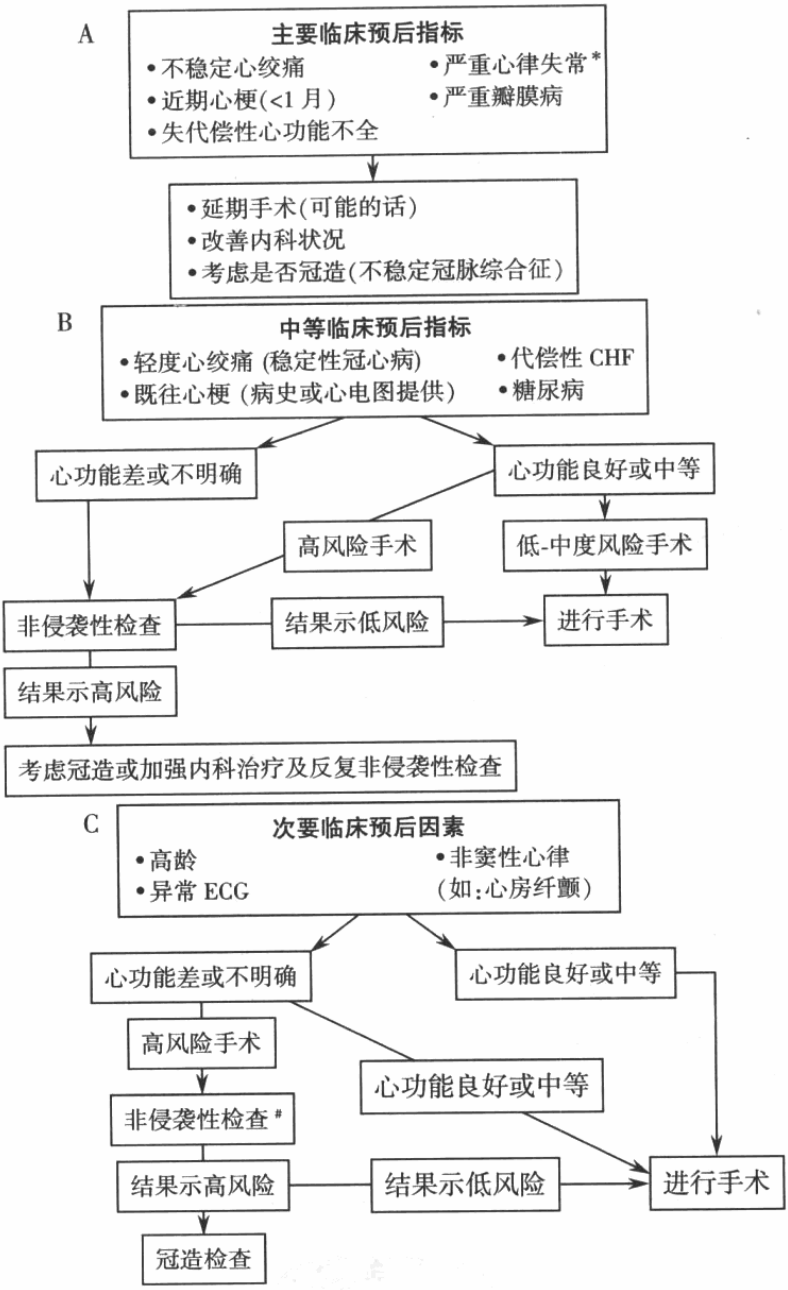


图 11-1　术前心脏评估流程图。* 严重心律失常包括:(1)高位房室阻滞(2)有症状的室性心律失常及(3)室上性心律失常伴不可控制的室性心律。# 运动试验采用蹬车,臂力计的方法,若心电图结果除外基线 ST-T 波动,进行超声或心肌核素检查。若不能进行运动,心电图示 ST-T 正常,可采用药物方法,(如:多巴酚丁胺或腺苷),进行超声,核医学或动态心电监测的方法

心律不齐 通常是潜在 CHF、CAD、药物中毒(洋地黄等)或代谢异常(如低钾、低镁)的指标,应予纠正。抗心律失常治疗或使用起搏器指征同非手术状况(125 章)。需指出,无症状性室性早搏不需要术前药物治疗。

血管疾病 提示手术高风险的疾病是主动脉或二尖瓣狭窄(119 章),术前若严重或有症状者,应予以修补。二尖瓣狭窄房颤时应保证充分的室性心率(使用β受体阻滞剂、地高辛、异搏定或硫氮卓酮)。术中可能出现一过性菌血症的患者应预防心内膜炎(85 章)。

高血压 术前控制血压(122 章),围手术时期尽量使用β受体阻滞剂,可降低伴有以下两种或以上危险因素引起的心脏并发症:年龄>或=65 岁、高血压、吸烟、糖尿病和总胆固醇>240mg/dl。如不能除外嗜铬细胞瘤,手术应延期,以避免麻醉的高风险。

术前肺功能评估

表 11-2 示术后肺并发症的危险因素。慢性阻塞性肺病(见 133 章)可使风险增高 4 倍。开胸手术风险增加,而腹腔镜手术风险较低。

表 11-2 术后肺部并发症危险因素

患者相关危险因子	手术相关危险因子
慢性阻塞性肺病	手术部位
吸烟<8 周	肺部手术
ASA>2 级	腹主动脉瘤手术
Goldman 2-4 级 a	上腹部手术
年龄>60 岁	神经外科、外周血管手术
功能依赖状态	全身麻醉
血白蛋白<3.0g/dl	使用 pancuronium
血尿素氮>30mg/dl	急诊手术
胸片异常	手术>3 小时

注:ASA,American Society of Anesthesiologists

[a]: Goldman 分为 4 级,4 级是风险最高的级别

肺切除术前应行肺功能(130 章)特别是 FEV_1 检查。择期手术前 8 周应戒烟。应积极治疗慢阻肺和哮喘。术后应进行肺扩张、深呼吸和控制疼痛,降低慢性肺病患者的术后并发症。

(苗懿德 刘杰 康丽萍 郭远 魏雅楠 郑蓉 苏琳 译)

第2部分　内科急症

12　急性呼吸窘迫综合征

定义和病因学

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是以急性起病的低氧性呼吸衰竭为特征的临床综合征：

1. 胸片上表现为弥漫性肺浸润。
2. 动脉血 PaO_2(mmHg)/F_IO_2(吸入氧浓度)<200。
3. 排除肺充血(肺毛细血管嵌压<18mmHg)。

急性肺损伤(Acute Lung Injury,ALI)的 PaO_2/F_IO_2<300,其余与急性呼吸窘迫综合征相同。

病因由内科和外科多种疾病引起(见表12-1),但80%以上原因是由于脓毒血症,细菌性肺炎,创伤,大量输液,胃酸反流以及药物过量等。危险因素包括高龄,长期嗜酒,代谢性酸中毒及各种危重疾病。

表12-1　导致ARDS的临床常见疾病

直接肺损伤	间接肺损伤
肺炎	脓毒血症
误吸胃内容物	严重的创伤
肺挫伤	多发性骨折
淹溺	连枷胸
吸入有毒气体	头外伤
	烧伤
	大量输液
	药物过量
	胰腺炎
	心肺搭桥术后

临床分期和病理生理学

自然病程可分为三个阶段：

1. 渗出期：肺泡毛细血管内皮损伤,导致肺泡内富含大量渗出的蛋白,肺泡间质水肿、细胞因子浸润。典型的渗出期一般7天,患者出

现呼吸困难，呼吸急促，严重缺氧；此时应与心源性肺水肿，弥漫性肺炎，肺泡出血相鉴别。

2. 增生期：如果病情未得到控制，部分患者进展到肺损伤，肺间质炎症反应及纤维化。持续时间大约为7～21天。

3. 纤维化期：尽管大部分患者在3～4周左右好转，但仍有部分患者进展到纤维化期，可能与长期的通气支持策略有关。一些研究者认为，患者进展到最后阶段的部分原因是由于仍然使用高潮气量，导致肺泡压力过高所致。

Rx 治疗

最近的治疗进展强调，除了实施新的通气策略外，更要重视对ARDS的全面的治疗。

- 针对导致肺损伤的病因的治疗。
- 降低并发症的损害。
- 采取预防性策略避免并发症的发生，如静脉血栓形成，消化道出血等。
- 对院内感染的早期认识及治疗。
- 足够的营养支持。

机械通气支持：随着对正压通气可使正常肺泡过度充气，加重肺损伤及ARDS恶化的认识逐渐被接受之后，对ARDS的通气治疗亦取得了一些进展。这种认识促成了新的通气策略的提出，目标是减少肺泡的过度充气，同时保证足够的组织供氧。

目前采用低潮气量通气（≤6ml/kg）；详见网站 http://www.ardsnet.org/. 低潮气量结合呼气末正压通气的应用保证了以最低的吸氧浓度而达到足够的氧合。其他的策略包括延长吸气时间及俯卧位通气。

辅助治疗：一般而言，ARDS患者的液体治疗以能保证足够的心输出量和组织氧供，维持器官功能为目标，过多的液体负荷是不利的。应以尿量，酸碱平衡状态和动脉压来评估补液量。没有证据支持糖皮质激素或者其他的药物治疗对ARDS有效，除非原发病需要这些药物。

预后

由于全面治疗的改善及低潮气量通气策略的实施，ARDS的死亡率在过去的15年内已有所降低。目前的死亡率在41%～65%左右，大部分死亡原因由肺外因素引起。

13　心血管性猝死

猝不及防的心血管性猝死患者常常具有潜在的冠状动脉基础病变，伴有或不伴有急性心肌梗死导致的心室颤动。其他常见的原因见表 13-1。心律失常多由于电解质紊乱（最多见于低钾血症）、低氧血症、酸中毒或交感神经兴奋（常见于中枢神经系统病变）等诱发。必须立即给予心肺复苏及高级生命支持。心室颤动或心脏静止患者，若 4～6 分钟之内不进行心肺复苏常导致死亡。

表 13-1　心血管性猝死的鉴别诊断

1. 室颤：
心肌缺血（严重的冠状动脉疾病，急性心肌梗死）
充血性心衰
扩张性或肥厚性心肌病
心肌炎
右心室发育不良
瓣膜病（主动脉瓣狭窄，二尖瓣脱垂）
预激综合征（Wolff-Parkinson-White）
QT 间期延长综合征（先天性，药物诱导）
Brugada 综合征
2. 心脏静止或严重的心动过缓
3. 左心室射血急剧减少：
大面积肺栓塞
心脏压塞
严重主动脉瓣狭窄
4. 血容量急剧下降：
动脉瘤破裂
主动脉夹层

心脏骤停的处理

必须立即进行基本生命支持（见图 13-1）。

• 打开口腔，去除可见的碎片或义齿。如果有异常的声音，需考虑可能有异物阻塞气道，要实施 Heimlich 手法去除异物，使气道通畅。

• 采用抬头仰颌法开放气道，进行口对口呼吸（可使用防止交叉感染的面罩）。

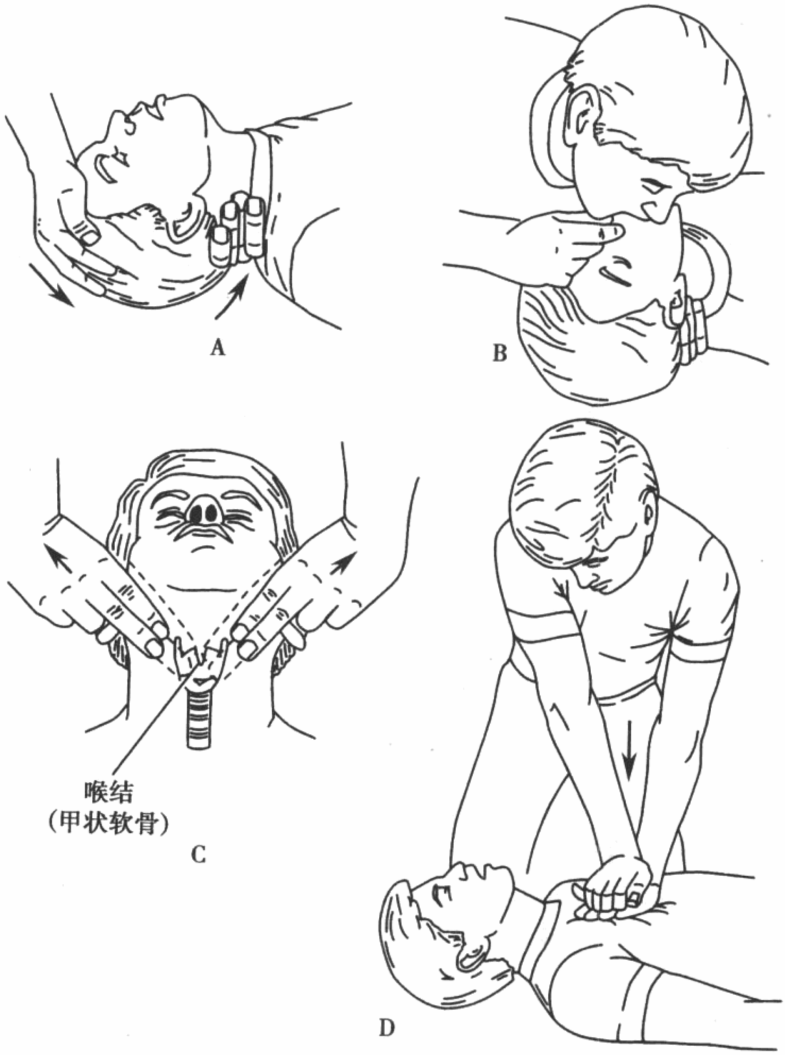


图 13-1　心肺复苏的主要步骤：A. 确保患者气道开放；B. 立即进行人工通气；C. 在喉结或甲状软骨旁触摸颈动脉搏动；D. 若搏动消失，以 80～100 次/分的频率进行心脏按压，按压/通气比为 15∶2

• 如果大动脉搏动不能触及，则立即以 100 次/分的频率进行胸外心脏按压，按压胸骨下陷的幅度是 3～5cm。按压与通气比为 30∶2。

• 一旦获得复苏的设备，需立即进行高级生命支持，继续心脏按压和通气。

• 需尽早进行电除颤，(见图 13-2A)，紧接着进行气管插管和建立静脉通道，插管的时间不能超过 30s，插管后给予 100%的氧气，如果插管困难，可给予面罩球囊辅助呼吸，保证氧供。

• 静脉通道一般选择外周静脉，如前臂的静脉。若输液不畅，则可

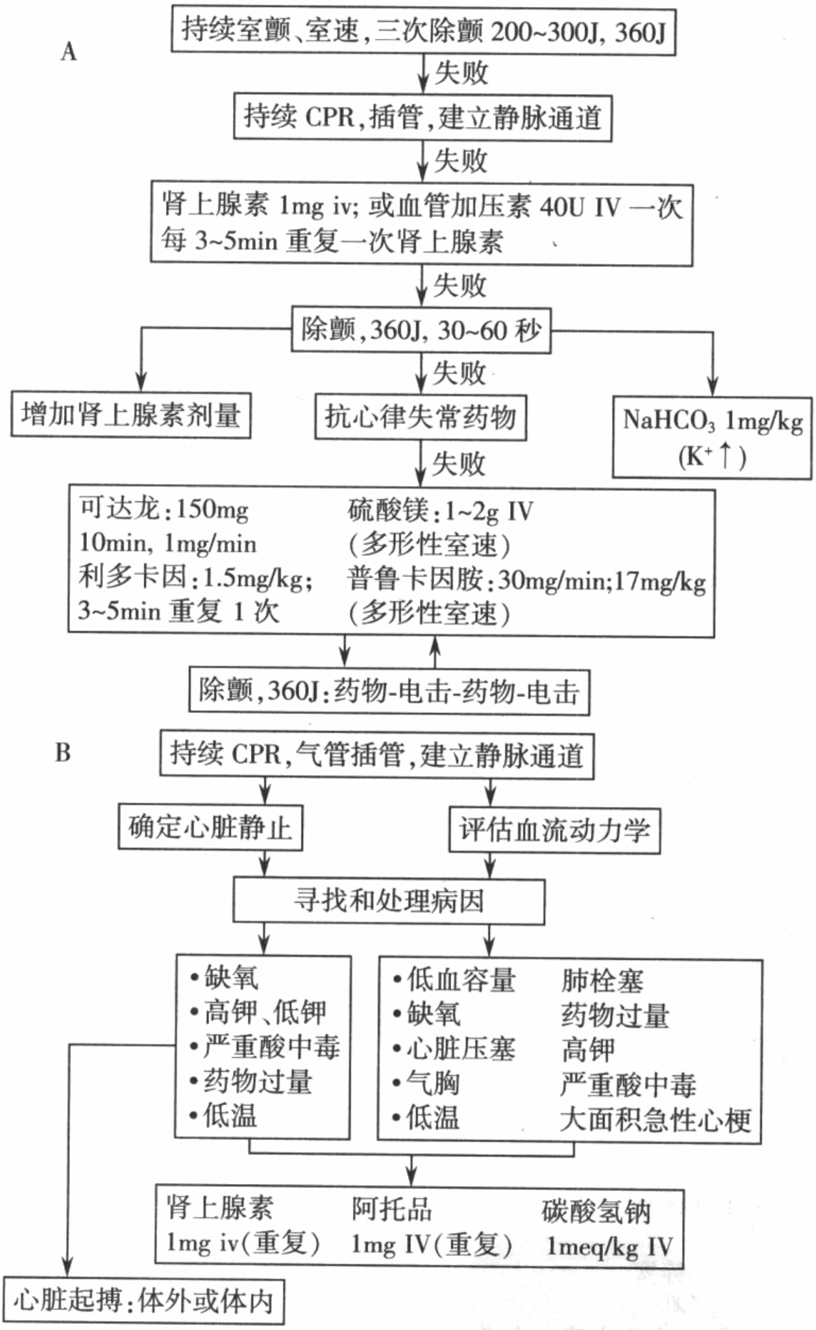


图 13-2　心脏骤停的处理：A. 室颤或循环不稳定的室速立即进行除颤，若除颤不成功，加用肾上腺素，然后加用抗心律失常药物；B. 缓慢性心律失常/心脏静止或无脉性电活动应立即进行持续的生命支持，同时寻找可逆的因素，后续的治疗是非特异性的，且生存率极低。CPR：心肺复苏，MI：心肌梗死

考虑选择中心静脉，如颈内静脉或锁骨下静脉。尽管有足够的通气，若持续严重酸中毒（pH<7.15），需要静脉给予 $NaHCO_3$。不必常规给予钙剂，除非患者有明确的低钙血症，如钙离子阻滞剂中毒或由于高钾血症导致顽固室颤的患者。

• 由缓慢性心律失常、心脏静止或无脉性电活动导致的心血管猝死的处理方法见图 13-2B。

后续治疗

对于急性心肌梗死最初数小时内发生室颤导致的心脏骤停，后续的治疗是心肌梗死后的处理（见 123 章）。室颤存活的患者的评估包括冠状动脉结构、左心室功能、侵入性的电生理检查等。如果室颤不是暂时的或可逆的，则有安装 ICD 的指征。

14　休克

定义

是指由于严重的组织灌注不良导致细胞受损和功能障碍的病理状态。各种原因导致的休克的最终结果是细胞膜功能障碍。因此，必须快速地识别和处理休克，防止不可逆的器官功能损害。常见的原因见表 14-1。

表 14-1　常见的休克类型

常见的休克类型
低血容量性休克
出血
血容量减少（例如，呕吐、腹泻、利尿剂过量、酮症酸中毒）
体液重新分布（腹水、胰腺炎、肠梗阻）
心源性休克
心肌病变（急性心肌梗死、扩张型心肌病）
机械性因素（急性二尖瓣反流、室间隔缺损、严重的主动脉瓣狭窄）
心律失常
心外梗阻性休克
心脏压塞
大面积肺栓塞
张力性气胸
分布性休克（全身血管张力极度下降）
脓毒血症
药物中毒
过敏反应
神经源性（如脊髓损伤）
内分泌性（阿狄森病，粘液性水肿）

临床表现

• 低血压(收缩压＜90mmHg,平均动脉压＜60mmHg),心动过速,呼吸急促,面色苍白,烦躁和意识障碍。

• 外周血管收缩的表现:脉搏微弱,肢端冰冷(分布性休克,如脓毒症,血管扩张为主,肢端温暖)。

• 少尿(＜20ml/h)和代谢性酸中毒。

诊断思路

必须立即进行组织再灌注;同时寻找潜在的原因,包括:

1. 心脏疾病(冠状动脉疾病,慢性充血性心力衰竭,心包炎)
2. 近日出现的发热或感染(导致脓毒血症)
3. 药物:如过量的利尿剂或降压药
4. 存在导致肺栓塞的易患因素(见135章)

任何部位的出血,尤其是消化道出血

体格检查

• 颈静脉不显露见于低血容量性休克或分布性休克;颈静脉怒张见于心源性休克,如同时存在奇脉(见117章),则提示心脏压塞。

• 充血性心衰的证据(见126章),如主动脉瓣狭窄的杂音,急性二尖瓣或主动脉瓣反流的杂音,室间隔缺损。

• 上下肢不一致的脉搏搏动(主动脉夹层)(见127章)。

• 腹部肌紧张可以提示腹膜炎或胰腺炎;肠鸣音亢进提示肠梗阻;粪便检查排除消化道出血。

• 畏寒发热常常提示感染性休克,但老年人、尿毒症或嗜酒的脓毒血症患者可能无发热。

• 皮肤损伤可提示特殊病原菌感染:淤点或紫癜(奈瑟氏脑膜炎球菌),坏疽(铜绿假单胞菌),红皮病(金黄色葡萄球菌或链球菌)。

实验室检查

1. 红细胞压积,白细胞计数和电解质。若有活动性出血,需查血小板、凝血酶原时间、部分活化凝血酶原时间及DIC的相关指标。

2. 动脉血气分析常见代谢性酸中毒(感染性休克患者,呼吸性碱中毒先于代谢性酸中毒发生)。若疑患脓毒血症,可进行血培养,化验小便,对痰、尿或其他可疑感染部位的组织进行革兰染色或细菌培养。

3. 心电图(了解有无心肌缺血或心律失常);胸片(了解有无充血

性心衰,张力性气胸,动脉夹层或肺炎);心脏超声检查(了解有无心脏压塞,充血性心衰)。

4. 中心静脉压或肺毛细血管楔压测定对鉴别不同类型的休克是必须的(见表14-2):平均肺毛细血管楔压＜6mmHg提示低血容量性或分布性休克;肺毛细血管楔压＞20mmHg提示左心衰。心输出量(热稀释法)下降见于心源性休克和低血容量休克,心输出量增加见于感染性休克。

表14-2 休克的血流动力学特点

诊断	肺毛细血管楔压(PCWP)	心输出量(CO)	体循环血管阻力(SVR)	说明
心源性休克	↑	↓	↑	右室梗死时PCWP正常或↓
心外梗阻性休克				
心脏压塞	↑	↓	↑	脉压差减少
大面积肺栓塞	正常或↓	↓	↑	右心室压力可以升高
低血容量休克	↓	↓	↑	
分布性休克	↓	↑	↓	脓毒血症晚期,左心功能不全时或血容量不足时,心输出量可以下降

治疗

见图14-1

目的是快速改善组织低灌注和缺氧。

• 持续监测血压(最好是动脉内血压监测)、心率,心电图、尿量、血氧饱和度和血液检查,包括红细胞压积、电解质、肌酐、尿素氮、动脉血气、钙离子、磷酸盐、血乳酸,尿钠含量(＜20mmol/L提示血容量不足)。持续监测中心静脉压和/或肺动脉压、肺毛细血管楔压。

• 置入Foley导管监测尿量。

• 动态评估意识状态。

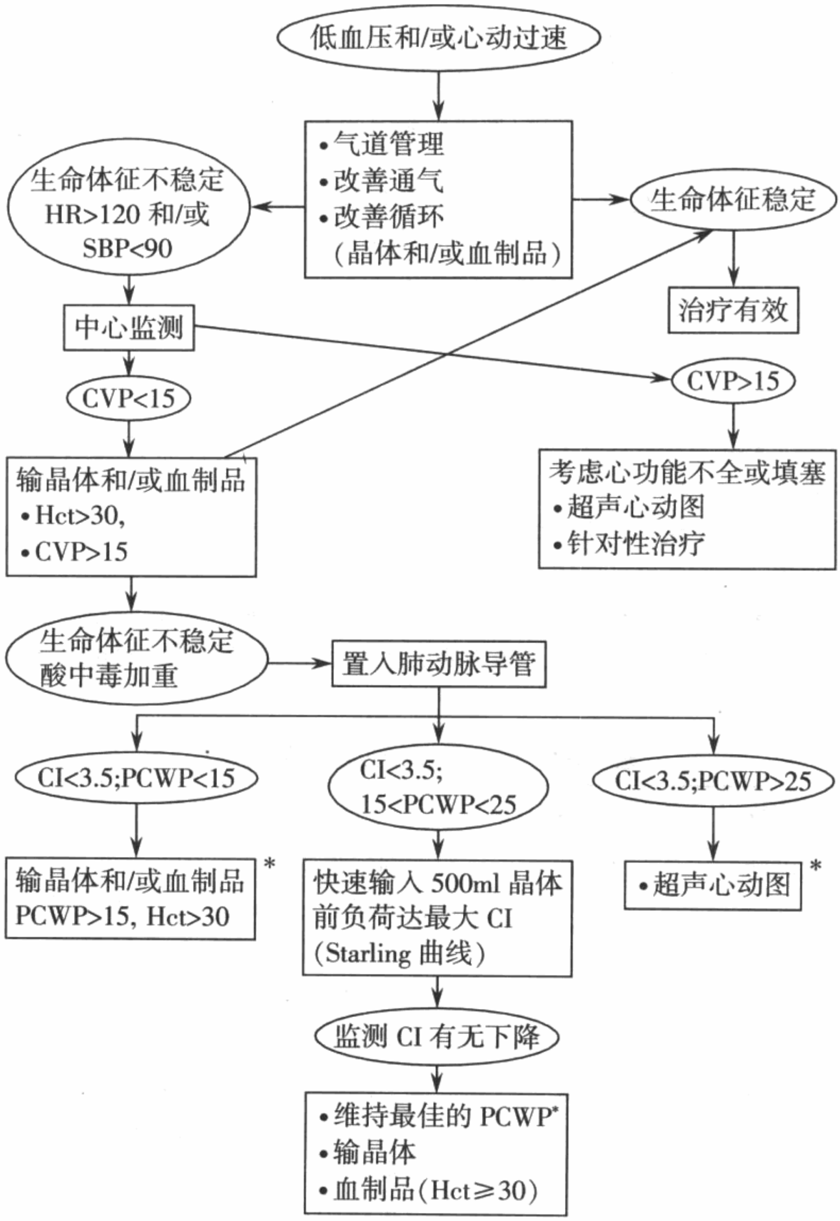


图 14-1 休克患者复苏过程逐步解析。VS,生命体征;HR,心率;SBP,收缩压;W/U,治疗有效;CVP,中心静脉压;Hct,红细胞压积;ECHO,心脏超声;PAC,肺动脉导管;CI,心脏指数,单位为($L/min/m^2$);PCWP,肺毛细血管楔压,单位为 mmHg

* 监测 SVO_2,SVRI,和 RVEDVI 作为判断灌注和低血容量的附加指标。考虑年龄校正的 CI,SVO_2,混合静脉血氧饱和度;SVRI,外周血管阻力指数;RVEDVI,右室舒张期末容量指数

• 提高收缩压至 100mmHg 以上，其方法有：①低头仰卧体位；②除心源性休克外，应快速静脉补液 500～1000ml，先予普通生理盐水，然后输全血，右旋糖酐；贫血的患者可输浓缩红细胞，以保证足够的血容量。

• 血容量足够后，可使用血管活性物质；若体循环血管阻力下降可使用血管收缩药(见表 14-3)，开始应用肾上腺素或多巴胺，若仍低血压，加用去甲肾上腺素或血管加压素。

• 若存在充血性心衰，加用增加心肌收缩力的药物(常用多巴酚丁胺)(见表 14-3)；目标使心脏指数＞2.2L/(min · m^2)[感染性休克需＞4.0L/(min · m^2)]。

• 给予 100% O_2；若氧分压＜70mmHg，需气管插管进行机械通气。

• 若存在严重的代谢性酸中毒(pH＜7.15)，输入 $NaHCO_3$(44.6～89.2mmol)。

• 鉴别并处理休克的各种原因。急性心肌梗死引起的心源性休克在 123 章节中已讨论。如果缺血持续存在，急诊冠脉重建可挽救生命。心脏压塞(见 121 章)。

表 14-3 休克时血管收缩药的应用[a]

药物	剂量(μg/kg)/min	说明
多巴胺	1～5	有利尿作用
	5～10	正性肌力和变时作用；增加氧供的同时增加氧耗；心动过速患者慎用
	10～20	广泛收缩血管(减少肾脏灌注)
去甲肾上腺素	2～8	强力的血管收缩；中等的正性肌力作用；脓毒性休克增加组织氧供和氧耗；因无变时作用，脓毒血症可选择；心源性休克体循环阻力下降时此药有效，常用于难以纠正的低血压
多巴酚丁胺	1～10	主要用于心源性休克(见 123 章)；正性肌力作用；无血管收缩作用；用于中等程度的低血压且心率不快时

续表

药物	剂量(μg/kg)/min	说　明
苯肾上腺素	20～200	强力的血管收缩且无正性肌力作用;分布性休克(脓毒血症)有效
血管加压素	0.01～0.04U/min[b]	用于难以纠正的脓毒性(分布性)休克;脓毒血症患者,血管加压素缺乏时可恢复血管张力

[a]异丙肾上腺素不推荐用于休克治疗,因其潜在的低血压和致心律失常作用

[b]剂量不是根据体重计算

感染性休克(见 15 章)。

15　脓毒血症和脓毒性休克

定义

全身炎症反应综合征(SIRS)-由感染或非感染因素导致的具有以下两个或以上的条件:

- 体温>38℃或<36℃
- 呼吸频率>24 次/分
- 心率>90 次/分
- 白细胞计数>12 000/μl,或<4000/μl,或未成熟中性粒细胞>10%

脓毒血症-SIRS 伴有或可疑有微生物学感染的证据。

严重脓毒血症-脓毒血症伴有一个或多个器官功能障碍。

脓毒性休克-虽经液体复苏,但脓毒血症患者动脉血压仍<90mmHg 或较基础血压低 40mmHg,持续 1h 以上。

病因学

- 脓毒血症患者血培养阳性率为 20%～40%,脓毒性休克患者血培养阳性率为 40%～70%。血培养阳性的患者中约 40%是革兰阳性菌感染,35%是革兰阴性菌感染,7%是真菌感染。
- 任何一种微生物均可引起严重脓毒血症。
- 部分患者无微生物学感染证据。

流行病学和危险因素

在美国,严重脓毒血症和脓毒性休克的患病率逐年增加,每年>300 000例,其中2/3患者发生在院内。美国每年超过200 000例死亡患者与脓毒血症有关。

脓毒血症的高患病率亦归因于人口老龄化,慢性病患者存活时间延长,医疗水平提高(如应用类固醇激素,抗生素)和侵入性操作技术(如导管介入技术)。革兰阴性菌脓毒血症与潜在的糖尿病、淋巴系统异常、肝硬化、烧伤、中性粒细胞缺乏及留置导尿管等有关。革兰阳性菌脓毒血症与人工植入体和血管内导管、静脉药物应用及烧伤等有关。真菌脓毒血症与中性粒细胞缺乏及应用广谱抗生素有关。

发病机制和病理学

局部和全身宿主反应

• 组织吞噬细胞捕获病原分子,触发细胞因子及导致血液加速流动到感染部位的介质产生和释放,使局部血管通透性增加,吸引中性粒细胞趋化到感染部位,引起疼痛。

• 通过血管内血栓形成(局部免疫反应的标志),机体对抗微生物的入侵及防止感染和炎症扩散。全身免疫反应的主要特点包括血管内纤维蛋白沉积,血栓形成,DIC发生;其机制是内源性和外源性凝血途径的激活,蛋白C和蛋白S抑制途径的功能受损,抗凝血酶和蛋白C消耗,血浆纤溶酶原激活抑制物-1水平的增加。

器官功能障碍和休克

• 内皮损伤:广泛的内皮损伤被认为是多器官功能障碍的主要机制。

• 脓毒性休克:主要特点是尽管收缩血管的儿茶酚胺类物质增加,但外周血管阻力下降;心输出量和外周组织血流增加,但氧利用却严重受损。

临床表现

• 过度通气。

• 意识障碍(定向力下降,意识模糊)。

• 低血压。

• DIC,肢端紫绀,外周组织缺血性坏死(如手指,足趾)。

• 皮肤:出血性损伤,水泡,蜂窝织炎。皮肤损伤亦可提示特异的病原学,如瘀点和紫癜提示奈瑟氏脑膜炎球菌感染,中性粒细胞缺乏的患者出现脓疱样坏疽提示铜绿假单胞菌感染。

• 胃肠道:恶心,呕吐,腹泻,肠梗阻,梗阻性黄疸。

- 低氧：通气-灌注比例失调，肺泡毛细血管通透性增加，肺水肿。

主要并发症

- 心肺表现：

严重脓毒血症和脓毒性休克的患者约 50% 发生急性呼吸窘迫综合征（弥漫性肺浸润，低氧血症）。

低血压：脓毒性休克患者心输出量正常或下降，全身血管阻力增加，可与心源性休克和低血容量性休克鉴别。

心功能下降，射血分数减少。

- 肾脏表现：由急性肾小管坏死引起的少尿，氮质血症，蛋白尿，肾功能衰竭。
- 凝血系统：10%～30%患者存在血栓性血小板减少。发生 DIC，血小板常降至 50 000/μl。
- 神经系统表现：多发性神经病变，远端肌力下降。

实验室检查

- 中性粒细胞核左移，血栓性血小板减少。
- 凝血酶时间延长，纤维蛋白原下降，D-二聚体升高提示 DIC 发生。
- 高胆红素血症，转氨酶增高，氮质血症，蛋白尿。
- 代谢性酸中毒，阴离子间隙增加，乳酸增加，低氧血症。

诊断

确诊需要血液或感染部位的微生物分离鉴定。感染部位组织的培养亦有助于确诊。若缺乏微生物证据，诊断需靠临床表现。

Rx 治疗

1. 抗生素治疗：见表 15-1。
2. 清除感染源

a. 拔除置入的血管内导管，尖端留送定量培养；更换 Foley 管和其他引流管。

b. 治疗鼻插管患者的鼻窦炎。

c. 行 CT 或 MRI 检查以排除隐匿的疾病或脓肿。

3. 血流动力学、呼吸和代谢支持

a. 静脉液体复苏维持血容量。先用 1～2L 生理盐水静滴 1～2h，保持肺毛细血管楔压 12～16mmHg 或中心静脉压 8～12cmH_2O，尿量>0.5ml/kg/h，平均动脉压>65mmHg，心脏指数≥4L/(min·m^2)。必要时可加用正性肌力药物和血管收缩药，维持中心静脉氧饱和度>70%，必要时应用多巴酚丁胺。

表15-1　肾功能正常，未明确感染源的严重脓毒血症成年患者的初始抗感染治疗

临床情况	抗感染治疗
有免疫力的成人	(1)头孢曲松(2g，q24h)或替卡西林-克拉维酸钾(3.1g，q4～6h)或哌拉西林-他唑巴坦(3.375g，q4～6h)。(2)亚胺培南-西司他丁(0.5g，q6h)或美罗培南(1g，q8h)或头孢吡肟(2g，q12h)。可联合使用庆大霉素或妥布霉素(5～7mg/kg，q24h)。若患者对β-内酰胺类过敏，可选用环丙沙星(400mg，q12h)或左氧氟沙星(500～750mg，q12h)加克林霉素(600mg，q8h)。若该地区有高的MRSA感染发生率，加用万古霉素(15mg/kg，q12h)。
中性粒细胞缺乏<500/μL	(1)亚胺培南-西司他丁(0.5g，q6h)或美罗培南(1g，q8h)或头孢吡肟(2g，q8h)；(2)替卡西林-克拉维酸钾(3.1g，q4h)或哌拉西林-他唑巴坦(3.375g，q4h)加妥布霉素(5～7mg/kg，q24h)。若患者存在血管内导管感染，或可疑葡萄球菌感染，或患者已预防性应用喹诺酮类治疗，或已进行化疗有粘膜损伤时，或该地区有高的MRSA感染发生率，需选用万古霉素(15mg/kg，q12h)和头孢吡肟。
脾切除	头孢噻肟(2g，q6～8h)或头孢曲松(2g，q12h)。若该地区有耐头孢菌素的肺炎球菌流行时，加用万古霉素。若患者对β-内酰胺类过敏，选用万古霉素(15mg/kg，q12h)加环丙沙星(400mg，q12h)或左氧氟沙星(750mg，q12h)或氨曲南(2g，q8h)。
静脉药物滥用	萘夫西林或苯唑西林(2g，q8h)加庆大霉素(5～7mg/kg，q24h)。若该地区有高的MRSA感染发生率，或患者对β-内酰胺类过敏，选用万古霉素(15mg/kg，q12h)加庆大霉素。
艾滋病	头孢吡肟(2g，q8h)，替卡西林-克拉维酸钾(3.1g，q4h)或哌拉西林-他唑巴坦(3.375g，q4h)加妥布霉素(5～7mg/kg，q24h)。若患者对β-内酰胺类过敏，选用环丙沙星(400mg，q12h)或左氧氟沙星(750mg，q12h)加用万古霉素(15mg/kg，q12h)和妥布霉素。

b. 有指征时进行人工通气支持，维持氧合。

c. 监测有无肾上腺功能不全。ACTH 激发后，血浆氢化可的松≤9μg/dl 的患者在注射氢化可的松（50mg，q6h，IV）和 9-α 氟氢可的松（50μg/d 经鼻胃管）7 天后，可明显改善预后。

4. 其他治疗：抗内毒素、抗炎及抗凝药物治疗是严重脓毒血症的研究热点。重组活化蛋白 C（APC），4μg/（mg·h）持续静注 96h，对 APACHEⅡ评分≥25 分的严重脓毒血症和脓毒性休克患者可明显改善预后，出血并发症低。aPC 长期应用的效果还未确定，还未获得改善长期存活率的证据。临床实验未发现其他因子可改善预后。

预后

总体而言，严重脓毒血症患者 30 天死亡率为 20%～35%，脓毒性休克死亡率为 40%～60%，6 个月后死亡率增加。原发疾病的严重程度对死亡率影响较大。

预防

在美国，大部分严重脓毒血症和脓毒性休克的发生是院内感染引起的。降低脓毒血症患病率与减少感染源的治疗措施有关（例如，减少血管导管和尿管的应用及使用时间，强化治疗局部感染，避免抗生素和糖皮质激素滥用，实施优化感染控制措施）。

16 急性肺水肿

急性肺水肿是一种致命的急速进展的肺泡水肿，常由以下原因所致：

- 肺毛细血管静水压升高（见于左心衰，二尖瓣狭窄）。
- 特异的诱因（见表 16-1）可使既往代偿性的充血性心衰或无心脏

表 16-1　急性肺水肿的诱因

心动过速或心动过缓
感染，发热
急性心肌梗死
严重的高血压
急性二尖瓣或主动脉瓣反流
循环血容量增加（摄入钠，输血，妊娠）
代谢需求增加（运动，甲亢）
肺栓塞
慢性充血性心衰患者突然停药

病史的患者发生心源性肺水肿。

- 肺毛细血管膜通透性增加。

体格检查

患者表情痛苦，端坐体位，呼吸急促，呼吸困难，大汗淋漓；亦可出现紫绀。双肺啰音；可闻及第三心音；泡沫血痰。

实验室检查

早期的动脉血气分析显示 PaO_2 和 $PaCO_2$ 均下降。

- 随着呼吸衰竭的进展，出现高碳酸血症，酸中毒加重。
- 胸片显示肺血管纹理紊乱，肺野模糊，肺门呈“蝴蝶”影。

Rx 治疗

必须快速积极抢救，立即采取下列措施：

1. 使患者采取坐位以减少静脉血回流。

2. 面罩吸氧 100%，使 PaO_2 >60mmHg；若患者能够耐受，通过面罩进行持续正压通气(10cmH_2O)疗效会更好。必要时用面罩或气管插管进行辅助通气。

3. 静注袢利尿剂(速尿 40～100mg 或布美他尼 1mg)；若患者非长期使用利尿剂者，可用低剂量。

4. 吗啡 2～4mg IV(可重复)；评估有无低血压或呼吸抑制；必要时可用纳洛酮来对抗吗啡的副作用。

若仍没有缓解症状，可采取其他措施：

1. 积极寻找和处理导致肺水肿的诱因(表 16-1)，尤其是心律失常或感染。

2. 无左心功能不全的患者，一些非心源性因素亦可导致肺水肿；需处理主要原因。

3. 心源性肺水肿导致休克时可应用正性肌力药物，如多巴酚丁胺(见 14 章)。

4. 如果利尿剂不能快速利尿，可采取静脉切开放血疗法(通过肘前静脉放血约 250ml)来减少血容量。

5. 硝酸甘油(0.4mg 舌下含服，每 5min 一次，可重复 3 次)，然后 5～10μg/min 静滴。或者硝普钠 2μg/kg IV，然后 0.01μg/(kg・min)静脉维持。

6. 伴持续心肌缺血的难以纠正的肺水肿患者，早期进行冠脉重建可挽救生命。

17 意识障碍

意识障碍是临床常见的症状；常提示中枢神经系统功能紊乱。需评估意识水平（嗜睡，昏睡，昏迷）和意识内容（意识模糊，烦躁，幻觉）。意识模糊指思维不清醒，注意力不集中；昏睡指强刺激才有反应的一种状态；昏迷是一种无反应状态。患者出现此类症状提示病情严重，必须积极寻找原因（见表 17-1）。

表 17-1 昏迷的鉴别诊断

1. 没有局灶或侧束体征，脑干功能正常；CT 平扫和脑脊液细胞检查正常的疾病
   a. 中毒：酒精，镇静药，鸦片等
   b. 代谢紊乱：缺氧，低钠，高钠，高钙，糖尿病酸中毒，非酮症高渗性昏迷，低血糖，尿毒症，肝昏迷，高碳酸血症，addisonial 危象，甲减或甲亢危象，严重的营养不良
   c. 严重的系统感染：肺炎，脓毒血症，伤寒，疟疾，Waterhouse-Friderichsen 综合征
   d. 任何原因引起的休克
   e. 癫痫发作后状态，癫痫持续状态，亚临床癫痫
   f. 高血压脑病，子痫
   g. 严重的高热、低温
   h. 脑震荡
   i. 急性脑水肿
2. 伴或不伴发热，脑脊液白细胞或红细胞增多使脑膜受刺激的疾病，通常没有局灶或侧束或脑干体征；CT 或 MRI 未见大面积损伤
   a. 动脉瘤破裂，动静脉畸形或外伤引起的蛛网膜下腔出血
   b. 急性细菌性脑膜炎
   c. 病毒性脑炎
   d. 其他：脂肪栓塞，胆固醇栓塞，肿瘤性或淋巴瘤性脑膜炎等
3. 有局灶脑干体征或侧束体征的疾病，有或无脑脊液改变；CT 或 MRI 检查异常
   a. 半球出血（基底节，丘脑）或梗死（大脑中动脉领域）继发脑干受压
   b. 基底动脉血栓形成或栓塞引起的脑干梗死
   c. 脑脓肿，硬膜下积脓

续表

d. 硬膜外或硬膜下出血，脑挫伤
e. 脑肿瘤伴周围水肿
f. 小脑或桥脑出血和梗死
g. 大面积脑外伤
h. 既往有局灶脑损伤的代谢性昏迷
i. 其他：大脑皮层的静脉血栓形成，单纯疱疹性脑炎，细菌性心内膜炎引起的脑栓塞，急性出血性白质脑炎，急性播散性(感染后)脑脊髓炎，血栓性血小板减少性紫癜，脑血管炎，大脑神经胶质瘤，垂体卒中，血管内淋巴瘤等

处　理

1. 基本生命支持。
2. 病因不明确时，可注射葡萄糖，Vit B_1 和纳洛酮。
3. 根据病史，体格检查，实验室检查和影像学资料尽快明确病因。
4. 若怀疑脑膜炎(发热，头痛，假性脑膜炎)，有指征应尽早进行腰穿。
5. 给予针对性的内科和外科治疗。

病史

如有可能，在患者清醒状态下，追问胰岛素、麻醉药、抗凝药及其他处方药物的使用情况，了解有无自杀意向；最近的外伤情况，有无头痛，癫痫；其他内科疾病及发作前症状。亦应询问家人或亲友。突然的头痛随之意识丧失常提示颅内出血；先有头晕，恶心，复视，共济失调，半身感觉障碍常提示颅底疾病；胸痛，心悸，晕厥常提示心血管疾病。

快速评估

首先进行生命体征评估，并采取适当的生命支持措施。化验血糖，电解质，钙离子，肾功能(尿素氮)，肝功能(转氨酶)；如果有可能，需测定血液中酒精或其他毒性物质浓度。对于有呼吸系统疾病和酸碱平衡紊乱的患者进行血气分析是必要的。发热患者合并有淤点常提示脑膜炎。脑脊液检查对脑膜炎和脑炎的诊断是必要的；若怀疑脑膜炎，应尽早行腰穿检查。发热伴皮肤干燥常提示热休克或抗胆碱药物中毒。低温提示粘液性水肿、中毒、脓毒血症、低温环境暴露或低血糖。严重的高血压可见于颅内压增高和高血压脑病。

神经系统评估

重点是明确患者的功能状态及寻找有助于特异性诊断的体征。意识模糊常见于单侧大脑病变;昏睡及昏迷见于双侧半球病变或脑桥背侧部病变(网状激活系统)。单侧运动丧失提示偏瘫;多病灶肌阵挛提示可能存在代谢紊乱;间断的抽搐可能是癫痫发作的唯一体征。

反应性　增加刺激力度常用来评估反应性的程度及任一感觉或运动的非对称性。运动反应是有目标性的或反射性的。自主肘屈曲及腿伸展,称为去皮层状态,常见于中脑以上对侧半球的严重病变。上臂内旋,肘、膝和腿伸展,称去大脑僵直,提示中脑或间脑病变。这些姿势反射提示严重的脑部病变。

瞳孔　昏迷患者,若瞳孔等大等圆,对光反应存在可以排除中脑病变,提示代谢性疾病。针尖样瞳孔提示麻醉药过量(除哌替啶外,因其可致中等大小瞳孔)、桥脑病变、脑积水或丘脑出血;麻醉药过量时患者对纳洛酮有反应且存在眼球运动反射可鉴别。单侧瞳孔散大,呈椭圆形,反应迟钝提示中脑病变、第三对颅神经受压或小脑幕疝。双侧瞳孔散大无反应提示严重的双侧中脑病变、抗胆碱剂过量或眼外伤。

眼球运动　检查眼球运动的自主性和反射性。嗜睡患者间断的水平位运动偏移是常见的。缓慢的来回水平运动常提示大脑半球病变。双眼同向偏移提示对侧桥脑病变或同侧额叶病变(眼球指向半球损伤而远离脑干损伤)。静止时眼球内收而丧失外展功能提示外展(Ⅵ)神经受损,常见于颅内压增高或桥脑病变。第三对脑神经受损使眼球完全不能内收,外展位且无反应常提示小脑幕疝形成。视轴垂直分离(斜视)常提示桥脑或小脑病变。玩偶样头部运动(眼头反射)及冷热诱导的眼球运动可提示注视或颅神经麻痹,患者不能有目标性地转动眼球。玩偶样头部运动通过向侧方转头来观察眼球运动(颈损伤患者禁用)。眼球随意运动见于大脑半球病变。脑干功能完好的昏迷患者,头抬高60°,用冷水刺激外耳道可引起眼球注视被刺激侧。意识障碍的患者,可伴有耳鸣、眩晕及呕吐。

呼吸　呼吸类型可以提示神经系统损伤部位。周期性的陈氏呼吸常见于大脑半球功能障碍和代谢性脑病。喘息或其他不规则呼吸常提示低位脑干病变;这类患者常常需要气管插管和辅助通气。

其他　通过检查对刺激的反射情况来评估昏迷患者的感觉及运动功能;仔细记录任一个非对称的反应,可以提示局灶病变。如果可能,意识障碍患者需进行步态检查。对小脑病变患者,共济失调也许是最突出的神经系统检查发现。

放射学检查

损伤引起的颅内压增高常致意识障碍。颅脑 CT 或 MRI 扫描往往是异常的，但不能确诊；针对性的治疗不应因等待 CT 或 MRI 扫描而延误。意识障碍的患者因为颅内压增高可能使病情迅速恶化，急诊 CT 检查是必要的，以确诊有无大面积的损伤，考虑是否行外科手术减压。部分蛛网膜下腔出血患者 CT 平扫是正常的，诊断需依靠临床表现及脑脊液中出现红细胞。对有脑干体征怀疑基底动脉卒中致昏迷的患者行 MRI 造影或脑血管造影是必要的。对于代谢性或药物中毒者行脑电图检查是有帮助的，但很少可以确诊；脑电图检查可以诊断癫痫、疱疹病毒脑炎或 prion 病。

脑死亡

脑死亡时，脑血流完全停止，脑功能丧失，此时可能存在心跳和呼吸，但是依赖辅助人工通气。患者对各种刺激丧失反应，脑干反射消失。脑电图平直。如出现呼吸暂停，应当在维持 PO_2 和血压稳定的基础上保持较高的 PCO_2 水平以兴奋呼吸中枢。若脊髓仍有功能，跟腱反射可能存在。采用密切监护，注意排除药物中毒和低体温状态，方能做出脑死亡的诊断。如果以上状态持续存在超过一定时间，一般为 6～24h，则可做出脑死亡诊断。

18 脑卒中

脑卒中是指因血管因素导致的突然发作的神经系统功能障碍，其中 85%是缺血性的；15%是出血性的，包括蛛网膜下腔出血（见章节 19）和脑实质内出血。如缺血症状很快消失称为短暂性脑缺血发作（TIA），虽然大多数的 TIA 仅持续 5～15min，但一般仍将 24 小时作为区别 TIA 和脑卒中的界限。脑卒中是导致神经系统功能障碍的主要疾病，美国每年有 200 000 人死于脑卒中。许多预防和介入措施可以减少发病率和病死率。

缺血性脑卒中通常是由于脑部大血管的血栓栓塞所致，血栓来源可能是心脏、主动脉弓或者近端血管损伤。原发于脑内血管的动脉硬化并不如冠状动脉硬化常见。较少见的脑深部缺血性病变常见于先天的小血管病变（腔隙性脑梗死）。低血流量的脑卒中常伴有近端血管严重狭窄且侧支形成不足，常伴有高血压发作。大多数情况下，脑出血是由于动脉瘤或脑的小血管破裂引起。

临床表现

缺血性卒中　缺血性卒中的典型特点是突然和显著的局部神经症状，若伴随出血，症状进展较慢，常见嗜睡。患者不能自己寻求帮助，因为他们可能会丧失意识且很少感觉到疼痛。症状的不同反映了病变血管的区域(表 18-1)。短暂性的偏盲是因为 TIA 导致的视网膜缺血的特殊表现，患者描述为视野内出现阴影，需快速缓解症状并排除出血。脑卒中不同的预后主要受下述因素影响：侧支循环、血压、病变部位和血管阻塞的机制。

表 18-1　卒中的解剖定位

症状和体征
大脑半球，侧面(大脑中部)
偏瘫
偏身感觉障碍
运动型失语(Broca)-理解正确，但言语不能，找词困难
中枢性失语(Wernicke)-理解力差，命词不能，词不达意
单侧忽视，运动不能
同侧偏盲或象限盲
斜视病变侧
大脑半球，中间(大脑前部)
下肢麻痹，伴或不伴上肢麻痹
腿以上皮层感觉丧失
抓握及吸吮反射
小便不畅
步态不稳
大脑半球，后面(大脑后部)
同侧偏盲
皮层盲
记忆力减退
精细感觉丧失，自发性疼痛，感觉迟钝，舞蹈手足徐动症
脑干，中脑(大脑后部)
第三对颅神经受损，对侧肢体瘫痪
眼球垂直运动不能
集中性眼球震颤，定向力障碍

续表

症状和体征
脑干,脑桥延髓结合部(基底部)
面部麻痹
眼球外展麻痹
凝视麻痹
单侧面部感觉障碍
Horner 综合征
伴或不伴面部的半侧身体疼痛和热感觉障碍
共济失调
脑干,延髓(脊柱)
眩晕,眼球震颤
Horner 综合征(瞳孔缩小,眼睑下垂,无汗)
共济失调,偏向病变侧
伴或不伴面部的半侧身体疼痛和热感觉障碍

腔隙性梗死 常见症状有(1)单纯运动性偏瘫包括面部、上肢和下肢(内囊或桥脑);(2)单纯感觉性卒中(腹外侧核丘脑);(3)共济失调(桥脑);(4)构音困难及手不灵活(桥脑或膝部或内囊);(5)单纯运动性偏瘫伴运动性失语(内囊和附近的放射冠区)。

颅内出血 大多数患者出现呕吐,半数患者有头痛。症状和体征通常不局限于单一血管支配范围。高血压性脑出血典型发生于(1)壳核、内囊附近和中央白质;(2)丘脑;(3)脑桥;(4)小脑。神经系统缺失症状快速进展,超过 5～30min,强烈提示颅内出血。视觉体征对定位十分重要(1)壳核-眼球向病变侧注视,即瘫痪肢体对侧;(2)丘脑-眼球注视下方,有时瞳孔无反应;(3)桥脑-眼球向两侧运动障碍,瞳孔缩小(1～2cm),有反应;(4)小脑-眼球向病变对侧注视。

Rx 治疗

治疗原则详列于表 18-2,脑卒中需要与潜在的疾病相鉴别,包括癫痫发作、肿瘤、偏头痛、代谢紊乱。病情稳定后,急诊头颅 CT 平扫是鉴别缺血性和出血性卒中的必须检查。大面积的缺血性卒中可于发病后最初的几个小时内在 CT 显影,但是小面积的梗死通常难以看到。

急性缺血性卒中

治疗主要是挽救或减少组织坏死,包括:(1)支持疗法;(2)溶栓疗法;(3)抗血小板治疗;(4)抗凝治疗;(5)神经功能保护。

表 18-2 急性脑卒中的临床处理

神经系统病变急性发作	新发局灶性病变的鉴别诊断
是 TIA 还是脑卒中?	脑卒中还是 TIA
	癫痫发作
	肿瘤
	偏头痛
	代谢性脑病
	发热/感染和既往卒中
	高血糖
	高血钙
	肝性脑病
初步评估和处理	ABCs,血糖
	普通头颅 CT
	出血
	内科和外科处理
	肿瘤或中枢神经病变
	按指南处理
	急性缺血性卒中,正常或均一低密度区
	考虑溶栓,阿司匹林
	维持血压,水合氯醛
	根据并发症和气道问题给予相应的护理
后续治疗	寻找脑卒中的病因及危险因素
	二级预防(药物,控制危险因素)
	康复治疗
	充足的营养
	抗高血压治疗,预防血栓治疗

注:ABCs,开放气道,通气,建立循环;CT,计算机断层扫描;TIA,短暂性脑缺血发作。

支持疗法 最初的目标是保证缺血区的有效灌注。血压不应比发病前低(血压低会加重缺血),只有在必要的情况下才进行阶梯降压(例如,恶性高血压或者如果打算溶栓,BP>185/110mmHg)。应该用等张液维持血容量,过分限制容量是不利的。大面积梗死的患者应用甘露醇脱水以控制水肿,需注意等张液导致的低渗状态。小脑梗死或出血时,如果脑干受压或脑积水,则病情会迅速恶化,常需要颅脑外科的介入。

溶栓治疗 缺血症状持续<3小时，CT证实没有出血时，可采用溶栓疗法，静脉注射重组纤维蛋白溶解酶原激活剂(表18-3)。但仅少数患者可以在足够早的时间接受这一疗法。

表18-3 重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂(rt-PA)在急性缺血性卒中的应用

适应证	禁忌证
临床确诊卒中	经处理后血压持续>185/110mmHg
发作时间≤3小时	血小板<100 000；HCT<25%
CT证实没有出血，或水肿面积小于大脑中动脉供血区的1/3	血糖<50或>400mg/dl
年龄≥18岁	48小时内使用过肝素，APTT时间延长或INR升高
患者或监护人同意	症状迅速改善
	三个月内有脑卒中或头外伤史；颅内出血史
	14天内有大手术史
	脑卒中症状轻微
	21天内消化道出血史
	近期的心肌梗死史
	昏迷或昏睡

rt-PA治疗

双腔静脉管建立周围静脉通道(避免动脉或中心静脉)
明确rt-PA适应证和禁忌证
总量0.9mg/kg(最大90mg)，先静脉内注射10%量，其余在1h内静滴完
连续生命体征监测
24h内不用其他抗凝剂
神经功能下降或血压不能控制者，停止静滴，予冷沉淀，立即行头颅CT扫描复查有无出血
2h内避免插尿管

抗血小板治疗 阿司匹林(325mg/d)在急性缺血性脑卒中患者是安全的，且有确切的疗效。

抗凝治疗 作用不确定，临床试验没有明确证据显示使用低分子肝素优于阿司匹林。肝素可用于频繁发作的TIA患者和病程超过数小时或数天的进展性卒中患者。

神经功能保护 低温疗法在继发于心脏骤停的昏迷患者是有效的，但还没有足够的研究证实对卒中患者的疗效。

急性颅内出血

约半数患者死亡，进展取决于血肿的大小和位置。普通 CT 平扫可以确诊。应快速鉴别并纠正凝血功能异常。小脑的血肿应请神经外科医师会诊并考虑紧急血肿清除，但其他部位的血肿，手术价值不大。脱水疗法和诱导高通气可能是必要的；糖皮质激素可能无效。

寻找脑卒中的病因

虽然急性缺血性卒中或 TIA 的急诊处理并不依靠病因，但是寻找其病因对减少复发是十分重要的(表 18-4)。然而近 30%的脑卒中患者仍然无法找到病因。临床检查应该把重点放在外周和中央的血管系统上。常规检查包括胸部 X 线，心电图，血常规，电解质，血糖，血沉，脂蛋白，出凝血时间，梅毒血清学检查。如果怀疑高凝状态，需行进一步的凝血系统检查。影像学检查包括头部 MRI(与 CT 对比，增加了对皮质和脑干微小病灶的敏感性)；MR 脑血管造影(评估颅内外，颈部血管)；非侵入性颈部检查(联合超声血管显像和多普勒技术评估血流特点)；或脑血管造影(评估颅内外血管疾病的金标准)。如果考虑血栓来自心血管系统，则行心脏超声检查，注意有无右向左分流，24 小时动态心电图监护常是需要的。

表 18-4 缺血性卒中的病因

常见病因	少见病因
血栓形成	高凝状态
腔隙性梗死(小血管)	蛋白 C 缺乏
大血管血栓形成	蛋白 S 缺乏
脱水	抗凝血酶Ⅲ缺乏
栓子堵塞	抗磷脂综合征
动脉-动脉	Ⅴ因子 Leiden 突变
颈动脉分叉处	凝血酶原 G20210 突变
主动脉弓	恶性肿瘤
动脉夹层	镰状细胞贫血
心脏栓塞	β 地中海贫血
房颤	红细胞增多症
二尖瓣栓子	系统性红斑狼疮
心肌梗死	高同型半胱氨酸血症

续表

常见病因	少见病因
扩张型心肌病	血栓性血小板减少性紫癜
瓣膜病变	DIC
二尖瓣狭窄	异常蛋白血症
机械瓣膜	肾病综合征
细菌性心内膜炎	炎症性肠病
反常栓子	口服避孕药
房间隔缺损	静脉窦血栓形成
卵圆孔未闭	纤维肌性发育不良
房间隔动脉瘤	血管炎
	系统性血管炎(PAN,Wegner,Takayasu,巨细胞动脉炎)
	中枢神经系统血管炎
	脑膜炎(梅毒,结核,真菌,细菌,带状疱疹)
	心源性
	二尖瓣钙化
	心房粘液瘤
	心脏肿瘤
	心内膜炎
	Libman-Scacks 内膜炎
	蛛网膜下腔出血血管痉挛
	药物:可卡因,苯丙胺
	Moyamoya 病(烟雾病)
	子痫

脑卒中的一级和二级预防

危险因素 动脉粥样硬化是侵犯全身动脉的系统性疾病。多种危险因素包括高血压,糖尿病,高脂血症,卒中家族史和 TIA 病史(表 18-5)。心源性血栓的危险因素包括房颤,心肌梗死,瓣膜性心脏病,心肌病。高血压和糖尿病是腔隙性脑卒中和脑实质内出血的独立危险因子。吸烟是所有血管性卒中的潜在危险因子。鉴别出可治疗的危险因素,并且预防性的干预以减低风险,可能是减少卒中发生的最佳方法。

表 18-5 卒中的危险因素

危险因素	相对危险度	治疗后降低比例	治疗例数	
			一级预防	二级预防
高血压	2～5	38%	100～300	50～100
房颤	1.8～2.9	68% 华法林，21%阿司匹林	20～83	13
糖尿病	1.8～6	无效		
吸烟	1.8	1 年 50%停药 5 年回到基线		
高脂血症	1.8～2.6	10%～29%		
无症状颈动脉狭窄	2.0	53%	85	N/A
有症状颈动脉狭窄(70%～99%)		2 年 65%	N/A	12
有症状颈动脉狭窄(50%～69%)		5 年 29%	N/A	77

抗血小板治疗 抗血小板聚集药可以通过抑制血管内血小板聚集而防治血栓形成，包括 TIA 和脑卒中。阿司匹林(50～325mg/d)抑制血栓素 A_2-血小板聚集剂，阻滞血小板 ADP 受体，进一步抑制血小板的释放反应。一般来说，抗血小板聚集药可减少 25%～30%的新发卒中事件。曾发作过 TIA 或血栓性卒中的患者，如无禁忌证均应规律使用抗血小板聚集药。

栓塞性卒中 房颤患者应根据其年龄和危险因素选择应用华法林或阿司匹林(表 18-6)。抗凝剂减少急性心肌梗死患者血栓的风险；

表 18-6 推荐房颤患者预防性抗凝

年龄	危险因素	推荐
≤65	≥1	华法林 INR2～3
	0	阿司匹林或不用治疗
65～75	≥1	华法林 INR2～3
	0	华法林 INR2～3 或阿司匹林
>75		华法林 INR2～3

大多数临床医师推荐有Q波心梗或合并其他并发症的患者使用3个月的抗凝剂；持续房颤患者推荐长期使用华法林。人工瓣膜置换术后的患者推荐联合使用阿司匹林和华法林(保持INR3-4)。如果血栓来源不能被清除，应长期抗凝治疗。如单一治疗无效，可考虑联合使用抗血小板药和抗凝剂。

非心源性卒中患者的抗凝疗法 与心源性卒中相比，仅有少量的数据支持长期华法林治疗可预防栓塞性卒中。不明原因的缺血性卒中的二级预防是有争议的。一些医师建议3～6月的抗凝疗法后，继续抗血小板治疗。

外科手术 颈动脉内膜剥脱术使有严重症状(>70%)的颈动脉狭窄患者受益，相对的危险因素减少约65%。对无症状的颈动脉狭窄患者手术效果不明显，一般推荐内科治疗，服用阿司匹林以减少动脉粥样硬化危险因素。

19 蛛网膜下腔出血

除脑外伤外，导致蛛网膜下腔出血最常见的原因是颅内动脉瘤破裂。其他原因包括亚急性感染性心内膜炎导致的细菌性动脉瘤；血管畸形；颅内肿瘤卒中；少见的感染或肿瘤。人群中大约2%患有动脉瘤，大于10mm的动脉瘤每年破裂率为0.5%～1%。

临床表现 突发严重的头痛，发作时常伴有短暂的意识丧失，呕吐常见。出血可能损伤周围临近的脑组织而出现局灶性神经症状。进展性的第三对颅神经麻痹伴随剧烈的头痛提示前交通动脉瘤破裂。若动脉瘤破裂轻微，血流入蛛网膜下腔，则症状较轻。

实验室检查 普通头颅CT是首选检查，且常可发现出血。若CT未能发现出血且怀疑SAH时腰穿是必要的。在SAH确诊后尽快进行脑血管造影，不仅可以定位，而且可以区分血管畸形的类型，例如动静脉畸形，血管痉挛。心电图可能表现ST段改变，QRS波时间延长，QT间期延长，T波高耸或倒置，这些变化可能是SAH的表现，也可能与心肌的缺血性损伤有关。

Rx 处理

处理包括卧床休息，镇痛药，软化大便。监测血清电解质和渗透压，低钠血症往往持续数日，口服和静脉使用钠盐以补充尿钠丢失，一些患者需要补充高渗盐水。从一开始就要使用抗惊厥药物，直到痊愈。早期再出血发生率高(两周以内超过20%～30%)，因此早期预

防(1～3 天)以避免动脉瘤再破裂且积极的治疗血管痉挛。血管内动脉瘤栓塞(通过股动脉导管)或者行动脉瘤夹闭疗效确切。重度脑积水可能需要紧急置管行脑脊液引流。严密监测，保证大脑血液灌注同时避免血压过高。血管痉挛在 4 到 14 天随时可能发生，导致局灶性缺血和卒中。药物治疗，包括尼莫地平有助于减少血管痉挛。血管痉挛患者可以通过使用血管加压药如去氧肾上腺素或多巴胺来增加平均动脉压而提高脑部灌注，补充晶体扩充循环血容量。经严格内科治疗仍不能改善的严重血管痉挛，可行脑血管成形术。

(魏红艳 廖晓星 译)

20 颅内压增高和头部创伤

颅内压增高

一定限度的额外组织、血液、CSF 或水肿液可增加颅内容物，但无颅内压(ICP)升高。颅内压增高可使颅内组织移位，挤压脑干生命中枢，或影响脑灌注，导致临床病情恶化或死亡。平均动脉压与 ICP 的差即为脑灌注压(CPP)，是血液流经大脑毛细血管床的驱动力。

临床表现　颅内压升高的症状包括头痛(尤其是持续性头痛醒后加重)、恶心、呕吐、嗜睡、复视和视物模糊。常见的还有视乳头水肿和Ⅵ颅神经麻痹。若是颅内高压未得到控制，就会出现脑灌注压降低，瞳孔散大，昏迷，去大脑状态，呼吸异常，血压升高和心动过缓。

后颅窝肿物，特别危险。早期就可引起共济失调、颈项强直和恶心，这是由于肿物压迫脑干生命中枢及引起阻塞性脑积水。引起颅内压增高的肿物，也可压迫中脑和间脑组织，导致昏迷。肿物背靠颅内固定结构，将正常脑组织推向对侧正常的间隙。脑疝综合征包括：(1)大脑皮质中部在中线大脑镰下移位，导致大脑前、后动脉闭塞和缺血；(2)海马回在小脑幕切迹移位，压迫Ⅲ颅神经，顶到大脑脚，出现同侧瞳孔散大和对侧肢体偏瘫以及大脑后动脉闭塞；(3)小脑扁桃体被推向枕骨大孔，造成延髓受压，出现循环呼吸功能衰竭；(4)间脑经小脑幕被向下移位。

Rx 治疗

颅内压升高可见于许多疾患，包括头颅创伤、颅内出血、伴有脑积水的蛛网膜下腔出血(SHA)和暴发性肝衰竭。降颅内压的措施有多种，但应根据患者 ICP 增高的机制来选择(参见表 20-1)。比如因 SHA 所致的脑积水，颅内压升高的主要原因是 CSF 引流障碍；在这

表 20-1 颅内压增高的处理步骤[a]

ICP 监测装置-脑室造口引流术 vs 实质性装置
总体目标：保持 ICP<20mmHg 和 CPP>70mmHg
对于 ICP>20～25mmHg 且持续时间>5 分钟：
1. 若已行脑室切开术，通过脑室引流排出 CSF
2. 抬高床头
3. 渗透性利尿——根据情况，每 4 小时给予甘露醇 25～100g（保持血清渗透压<320mosmol）
4. 糖皮质激素——由于肿瘤、脓肿所致的血管源性水肿可每 6 小时给予地塞米松 4mg（脑外伤、缺血性和出血性脑卒中应避免使用糖皮质激素）
5. 镇静（比如吗啡、丙泊酚或咪达唑仑）；必要时加用神经肌肉松弛剂（若患者尚未行气管插管和机械通气，加用肌松剂后，需要气管插管和机械通气）
6. 过度通气——$PaCO_2$ 30～35mmHg
7. 升压药物——给予酚妥拉明、多巴胺或去甲肾上腺素维持足够高的平均动脉压以保证 CPP>70mmHg（保证充足的血容量以使升压药物的系统性副作用减至最小）
8. 对于顽固性 ICP 增高症，可使用一些二线治疗方法
a. 给予大剂量巴比妥（"戊巴比妥"昏迷）
b. 积极行过度通气保持 $PaCO_2$<30mmHg
c. 半脑切除术

[a]在处理 ICP 升高的过程中，宜复查头颅 CT 来明确能否用手术来清除团块样病变

注释：CPP，脑灌注压；MAP，平均动脉压；$PaCO_2$，动脉血二氧化碳分压

种情况下，行 CSF 脑室引流即可。对于头颅创伤和脑卒中，细胞毒性脑水肿是 ICP 增高的最常见病因，并早期使用渗透性利尿剂比如甘露醇是首选的治疗方法。正如上述，ICP 增高可引起组织缺血，这导致反射性脑血管扩张，进一步加重缺血；相反的是，尽管给升压药可提高平均动脉压，改善脑灌注，但会降低 ICP。对于伴有脑水肿的患者，监测 ICP 对内科药物治疗和外科手术治疗有指导意义。同时，应谨慎处理高血压。限制水的入量，积极控制高热。在给特殊治疗前，最好给短暂的过度通气。实施上述治疗及病情平稳后，应行 CT 扫描（或者有条件者可行 MRI 检查）以明确 ICP 增高的原因。有时，必须行急诊外科减压手术。在下列情况下，包括脑积水，伴有脑水肿的小脑卒中，有手术适应证的颅内出血或肿瘤，以及硬膜外或硬膜下出血，神经外科手术是救命的措施。

头部创伤

头部创伤可致意识立即丧失。若意识丧失是一过性且不伴有其他脑部严重病变，称为脑震荡。脑实质、硬膜下或硬膜外的血肿，或者因剪切力导致脑白质内弥漫性轴索损伤可出现迟发性意识改变。CSF 鼻漏、鼓室积血和眶周或乳突淤血时，应疑及颅骨骨折。脊髓损伤可导致受损平面以下的运动、感觉和自主神经功能暂时性或永久性丧失。

轻度脑震荡 轻度脑损伤的患者伴短时间意识丧失（<1 分钟）后，可变得警觉、留神起来，还可能有头痛、短暂遗忘症、注意力分散、呕吐或轻度眩晕；也可出现血管迷走神经性晕厥，观察数小时后，患者可以回家，由家人或朋友继续注意病情变化；大多数患者在头颅 X 线片上未见骨折，CT 扫描亦未见出血，创伤后数天常有持续性头痛。若神经系统检查始终未见异常，则严重的持续性头痛和反复呕吐常是一种良性改变，但是在这种情况下，患者应住院观察，行放射学相关检查。

中度颅脑损伤 外伤者未出现昏迷但是有持续的意识模糊、行为改变、警惕性下降、严重眩晕或神经系统局灶症状比如偏瘫，应收入院，尽早行 CT 扫描。这常可发现脑挫伤或硬膜下血肿。因脑白质内弥漫性轴索损伤导致昏迷的患者，其 CT 扫描结果可以是正常的。中度颅脑损伤者需要医学观察，应注意昏睡、呼吸功能不全和瞳孔散大是否加重，同样需要限制液体入量（除非同时存在糖尿病尿崩症）。创伤后出现的注意力、智力和记忆力的异常，数周或数月后可恢复正常。

严重颅脑损伤 外伤后即出现昏迷的患者需即刻给予神经科相关的检查和处理，而且常常需要进行复苏。气管插管时，应仔细避免损伤颈部脊髓，插管后，应评估昏迷的深度、瞳孔的大小、对光反射、肢体活动情况以及巴氏征的变化。一旦生命体征容许，并且已完成颈部 X 线平片和 CT 扫描，应转运至重症监护病房。对于那些有希望存活的患者，发现硬膜外或硬膜下血肿或者大量颅内出血，应急行减压手术。接下来的处理最好在直接的 ICP 监测指导下进行。尽量去除一切可能促使病情恶化的因素。低氧血症、高碳酸血症、头部位置异常以及机械通气时平均气道压高均可以增加血流量，升高 ICP。在实施上述治疗后，若 ICP 仍持续升高，常提示预后差。

21 缺血缺氧性脑病

这是由于低血压或呼吸衰竭导致氧运输至脑组织出现障碍的结

果。最常见的原因有心肌梗死、心脏骤停、休克、窒息、呼吸麻痹和一氧化碳或氰化物中毒。在一些情况下，缺氧是主要的致病因素。由于一氧化碳或氰化物中毒可导致呼吸链直接受损，而被称为组织毒性缺氧。

临床表现

单纯性缺氧程度较轻时（比如，海拔增高）可出现判断力受损、注意力分散、运动不协调，有时会出现欣快感。然而，在缺血缺氧严重的情况下，比如发生于循环突然衰竭时，可在数秒钟内出现意识丧失。若循环在3～5分钟内恢复，则可完全康复，若时间延长，永久性脑损伤是不可避免的。在临床上难以判断缺血缺氧的准确程度，一些患者甚至在脑缺血8～10分钟后仍可以相对完全的恢复。若缺氧逐渐出现而血压维持正常，那么即使 PaO_2 降低至2.7kPa(20mmHg)患者仍可以耐受。然而，若脑灌注很低甚至缺乏即使时间很短，也可造成永久性损害。故区分单纯性缺氧和缺血缺氧是非常重要的。

受到损伤（尤其是心脏骤停）后不同时间点进行的临床检查有助于评估预后（图21-1）。若瞳孔对光反射、头眼反射（“木偶”眼）、眼前庭反射和角膜反射（参见第17章）均正常，提示脑干未受损，预后较好。这些反射缺失，瞳孔持续散大，对光无反应，是预后极差的征象。同样的，损伤后三天内，若瞳孔对光反射消失，或者对疼痛无反应，则预后不良。双侧躯体感觉缺失，也提示预后差。缺血缺氧性脑病的长期结局包括持续昏迷或植物状态、痴呆、视力性认知不能、震颤性麻痹、舞蹈手足徐动症、共济失调、肌阵挛、癫痫和健忘症。

℞ 治疗

早期处理主要是恢复正常的循环呼吸功能，包括开放气道、保证充足的氧合通气功能及恢复脑灌注，可以行心肺复苏、补液、给予升压药物或者心脏起搏。对于心脏骤停后持续昏迷的患者应尽早予以低温疗法（33℃）并持续12～24小时，可以改善预后。严重的一氧化碳中毒可行高压氧治疗。通常不预防性给予抗惊厥药物，但可用来控制癫痫。肌阵挛时可分次给予氯硝安定（1.5～10mg/d）或2-丙基戊酸钠（300～1200mg/d）来控制病情。缺血缺氧性损伤后出现持续性肌阵挛常提示预后差。

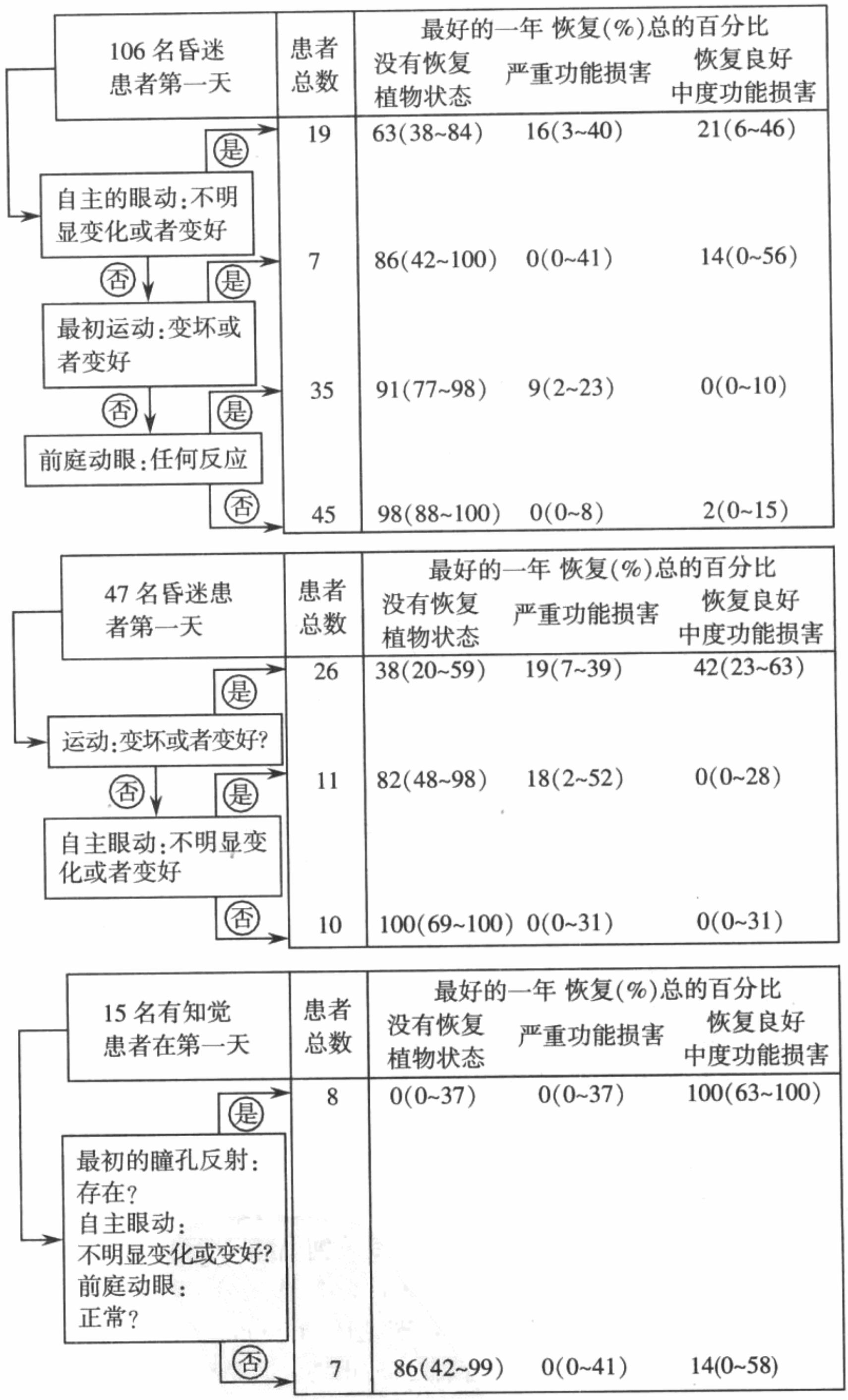


图 21-1　缺血缺氧性脑病患者第一天的临床检查提供了有用的关于预后的信息。括号中的数字表示 95% 的可信区间

22 癫痫持续状态

其定义为癫痫持续发作（>15～30分钟）或反复、不连续的发作但发作间期仍有意识障碍。各种癫痫发作均可出现持续状态：癫痫大发作（强直-阵挛发作）；阵挛发作；癫痫小发作和颞叶癫痫（复杂部分发作）。最常见的是全身性强直-阵挛发作，临床上病程早期就表现得很明显。但是30～45分钟后，症状就越来越不明显，仅有手指的轻微阵挛或眼睛的纤细快速运动。在一些情况下，脑电图（EEG）可能是唯一的诊断方法。当伴有高热、酸中毒（由于长时间的肌肉活动所致）、呼吸或循环功能受损时，全身性发作常有生命危险。对于癫痫持续状态，即使给予有效的神经肌肉阻断剂，仍可能留下不可逆的神经功能损害。

病因学

强直-阵挛发作的主要原因有：突然停用抗癫痫药物、患者依从性差、代谢紊乱、与酒精或药物相关、中枢神经系统（CNS）感染、CNS肿瘤、顽固性癫痫、脑血管疾病和脑外伤。

Rx 治疗

全身性强直-阵挛发作的持续状态是医学急症，必须迅速评估病情，给予恰当的处理（图22-1）。同时，有必要明确癫痫发作的原因来预防复发和纠正机体内的潜在异常。

1. 仔细评估呼吸或心血管功能不全的证据。给予密切监测和各种呼吸道保护措施后，患者通常不需要行气管插管（若有必要行气管插管，宜使用短效解痉药物）。控制高热。建立静脉通路，给予50ml 50%的糖溶液、100mg维生素B_1和0.4mg纳洛酮。

2. 进行简单的体格检查，包含神经系统查体及送标本至实验室以明确有无代谢异常（白细胞计数和分类，血清电解质中应含有钙，葡萄糖，肝肾功能，若有指征可行毒物学检查）。

3. 给予劳拉西泮，0.1mg/kg（4～8mg），给药速度为2mg/min。

4. 给予劳拉西泮后，立即给予苯妥英钠，静脉缓慢推注20mg/kg（1000～1500mg），给药速度为50mg/min，持续时间应长于20分钟；或者给予磷苯妥英钠，20mg/kg，给药速度为150mg/min。监测血压和心电图，可能的话，在给药期间监测心电图。若是给药速度太快，尤其是老年患者，苯妥英钠可导致血压突然下降。（因苯妥英钠在pH值低的环境中可以沉淀，故不应将其溶于5%糖溶液中给药，但是磷苯妥英就不存在该问题。）若是抽搐仍得不到控制，可重复给予苯妥

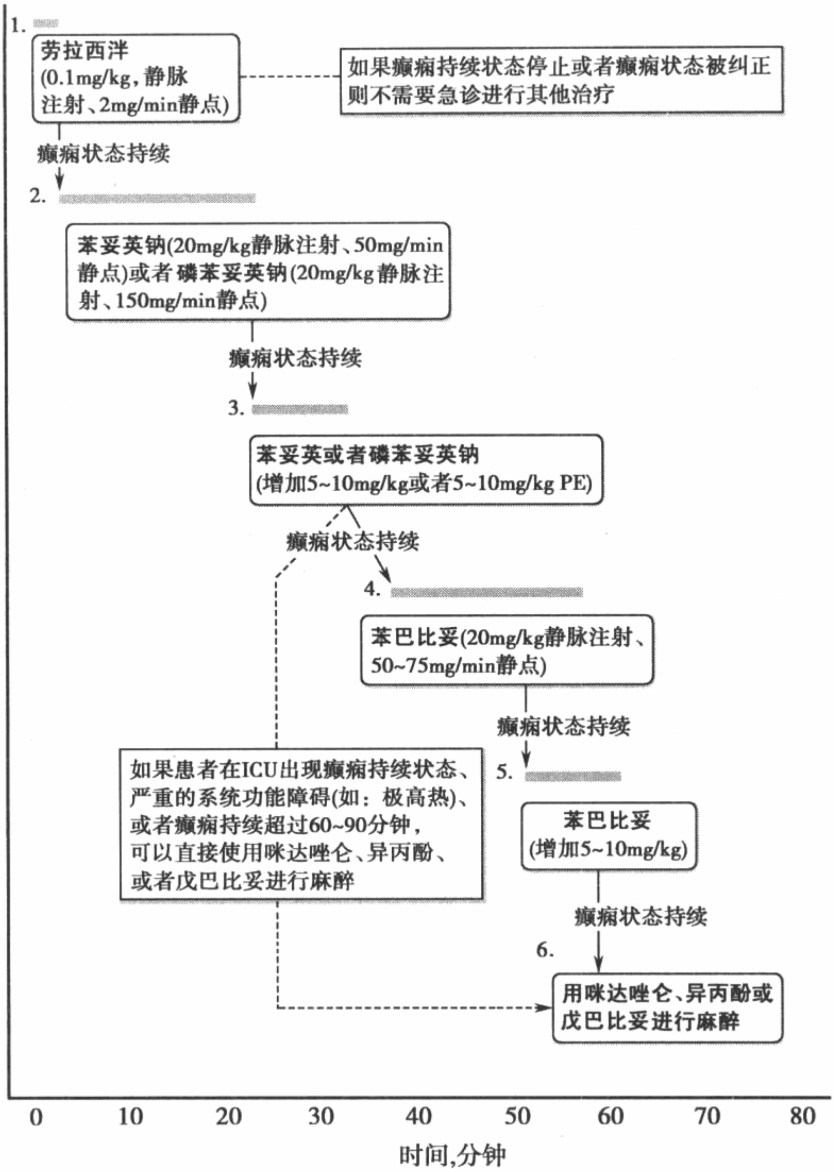


图 22-1 成人一般性强烈痉挛的癫痫状态的药物治疗。PE 相当于苯妥英钠 水平轴指示药物注射的大概时间

英钠(5～10mg/kg)或磷苯妥英(5～10mg/kg)。

5. 若抽搐持续不缓解，缓慢给予苯巴比妥 20mg/kg(1000～1500mg)，给药时间应超过 30 分钟。在这种情况下，常需要气管插管。若抽搐仍不终止，可追加苯巴比妥(5～10mg/kg)。

6. 在 60～90 分钟后，仍有顽固性抽搐，考虑行咪达唑仑、丙泊酚或苯巴比妥昏迷。向神经科和麻醉科专家征求意见。

预后

全身性强直-阵挛发作的持续状态，其死亡率为20%，永久性神经系统后遗症的发生率为10%～30%。

23 中毒和药物过量

中毒是指暴露于毒物后其对人体产生的毒性作用。药物过量是指暴露于过量的药物，但是正常时人体可以代谢，并不一定意味着中毒。在美国，每年约有5 000 000毒物暴露者到医院就诊，约5%的受害者需要住院治疗。有自杀企图者大多中毒严重甚或危及生命。精神科住院病人中高达30%的患者企图服用过量药物自杀。

一氧化碳(CO)中毒是主要的死因之一。最常见的致死性药物制剂是对乙酰氨基酚(即扑热息痛)。由于镇痛药、抗抑郁剂、镇静催眠剂、精神安定剂、兴奋剂和市售药品、心血管用药、抗癫痫药、抗组胺药以及平喘药物的使用，常可出现与这些药物相关的致命性损害。可导致致命性中毒的非药物制剂包括乙醇、乙二醇、毒气和烟雾、化学制剂、清洁剂、杀虫剂以及汽车尾气。出现昏迷、抽搐或急性肾脏、肝脏或骨髓造血功能衰竭患者均应考虑到中毒或药物过量的可能。

诊断

详细的病史、体格检查以及实验室常规检查和毒物排查有助于获得正确的诊断。一切可及的信息均可能用来明确毒物摄取或暴露的实际情况。询问病史时应注意问清楚暴露于毒物的时间、途径、持续过程以及周边的环境(地点、周边事物和意图)；开始接触毒物的时间、意图以及症状的严重性；相关的既往病史和精神病史。医师用书参考、区域性毒物控制中心和地方、医院的药剂科对毒物成分及其潜在毒性作用的鉴定有一定帮助。

在体格检查方面，生命体征、心肺功能和神经系统检查(包括评估意识状态和记录神经肌肉异常)应是重点。中毒时，极少见神经定位体征。

眼部检查包括眼球震颤、瞳孔大小和对光反射，腹部应检查肠道的活动状况和膀胱的大小，注意全身皮肤是否有烧伤、疱、压痛和刺破处，颜色、温度及湿度是否有变化，这些均可缩小诊断范围，提供诊断线索。同时，应寻找创伤和潜在疾病的证据。当病史不明确时，应详细检查人体上所有的与外界相通的孔道，寻找化学灼伤和药品包装的证据。呼气或呕吐物的味道和指甲、皮肤或尿液的颜色也可以提供诊断线索。

早期的实验室检查应包括血糖、电解质、血渗透压、BUN/Cr(尿素氮/肌酐)、LFTs(肝功能检查)，PT/PTT(凝血酶原时间/部分凝血活酶时间)和ABGs(动脉血气分析)。伴有阴离子间隙升高的代谢性酸中毒是严重甲醇、乙烯乙二醇和水杨酸盐中毒的特征，但是也可发生于其他的制剂；任何可致肝肾或呼吸衰竭、抽搐或休克的中毒均有可能出现此种酸中毒。渗透间隙增加(是指通过冰点降低所测的血清渗透压与通过血清钠、葡萄糖和BUN计算所得的渗透压之间的差值>10mmol/L)提示血清中存在一种低分子量的溶质，比如乙醇，乙二醇，或酮体，或一种尚未监测到的电解质或糖。存在酮症提示丙酮、异丙基乙醇或水杨酸盐中毒。低糖血症常是由于β受体阻滞剂、乙醇、胰岛素、口服降糖药物、奎宁和水杨酸盐中毒所致；而高血糖可发生于丙酮、β受体激动剂、钙通道阻滞剂、铁剂、茶碱或灭鼠优(吡甲硝苯脲)中毒。

放射学检查应包括胸片检查来排除异物吸入或ARDS。在腹部X线片上，可见不透光的高密度阴影。在意识不清或昏迷的患者应行头颅CT或MRI来排除结构性病变或蛛网膜下腔出血，若怀疑CNS感染应行腰椎穿刺术。心电图有助于鉴别诊断和指导治疗。尿液和血液(偶尔需要胃内容物和制剂样品)的毒物分析有助于来明确或排除可疑的中毒。尽管对于那些常见的品种有限的药物滥用的快速筛查是可行的，但是全面的毒物筛查需要2～6个小时才能完成，故对患者的即刻处理需要依据于病史、体格检查和常规辅助检查。对于对乙酰氨基酚、丙酮、乙醇(包括乙烯乙二醇)、抗心律失常药物、抗癫痫药物、巴比妥类药物、地高辛、重金属、锂、百草枯、水杨酸盐和茶碱的定量分析，和对碳氧血红蛋白和高铁血红蛋白的定量分析一样有用。结果可在1小时内获得。

对解毒剂的治疗反应对诊断有益。静脉给予葡萄糖、纳洛酮或氟马西尼后数分钟内出现意识状态和异常生命体征的改变，就可明确诊断为低糖血症、麻醉剂中毒和苯二氮䓬类药物中毒。静脉给予苯托品或苯海拉明，接着出现张力(锥体外系)反应的急性改变，可以确定是药物源性的。尽管抗胆碱能药物中毒后，毒扁豆碱可以逆转其中枢和周围神经系统表现，这有诊断意义，但是任何原因所致的CNS受抑制给药后，均可出现此种改变，应予以注意。

Rx 治疗

治疗的目标包括支持生命体征，预防毒物再吸收，促进毒物排泄，给予特效解毒剂和防止再暴露。中毒处理的基本原则列于表23-1。常规检查和毒物检查结果出来前，就应开始治疗。所有有症状的患者，均应开放粗静脉通路，辅助氧疗，心电监护和持续观察，若出现意识改变，

表 23-1 中毒的处理原则

支持治疗	
保护气道	控制抽搐
氧疗/通气	纠正体温异常
处理心律失常	纠正代谢紊乱
血流动力学支持	预防并发症
预防毒物进一步吸收	
清洁消化道	其他部位的清洁
吐根糖浆诱导呕吐	清洁眼睛
洗胃	清洁皮肤
活性炭	排空体腔
全消化道灌洗	
导泻	
稀释	
内镜或外科手术清除	
促进毒物排泄	
反复给予活性炭	体外清除
加强利尿	腹膜透析
改变尿 pH	血液透析
螯合作用	血液灌流
高压氧治疗	血液滤过
	去血浆法
	血浆置换
应用抗体	
用抗体来中和	拮抗代谢
通过化学结合来中和	拮抗生理作用
预防再暴露	
教育成年人	引起管理机构注意
避免儿童接触	心理指导

给予 100mg 维生素 B_1（肌肉或静脉注射）、50%的葡萄糖溶液、4mg 纳洛酮，若有指征可给予特效解毒剂。无意识的患者应行气管插管。可口服或通过较粗的胃管给予活性炭，洗胃时需要一经口腔至胃的插管。中毒的严重性决定其处理措施。存在下列情况时应收入 ICU：中毒严重者（昏迷、呼吸抑制、低血压、心脏传导系统异常、心律失常、低体温或高热、抽搐）；需要密切观察病情变化者；有特效解毒剂者；需要促进毒物排出者；临床病情恶化者；存在严重的潜在病变者。自杀的病人需要信得过的人员连续陪护。

支持治疗 必须要保护气道。是否存在气道反射不是气管插管的独立的可靠的指征。可通过 ABGs(动脉血气分析)来评价患者是否需要补给氧气和通气支持。药物诱导的肺水肿常继发于低氧血症，但是心肌受抑可加重肺水肿。有必要测定肺动脉压力来确定原因。尽早纠正电解质紊乱。

室上性心动过速(SVT)伴有高血压和CNS兴奋症状多是由于交感神经兴奋、抗胆碱能神经作用增强或致幻剂过多所致，或是由于突然停用药物所致。若是出现血流动力学不稳、胸痛、或 ECG(心电图)提示缺血改变，应予以处理。对于严重的交感神经功能亢进，可联合使用α和β受体阻滞剂或联合使用β受体阻滞剂和血管扩张剂。对于抗胆碱能神经作用增强，毒扁豆碱有效。不伴有高血压的 SVT 通常对补液治疗有效。

室性心动过速(VT)可由交感神经兴奋、心肌膜失稳定或代谢紊乱所致，治疗上使用利多卡因和苯妥英钠，通常是安全的。因三环类抗抑郁药物过量所致的 VT 不应使用可以延长 QT 间期的药物(比如奎尼丁、普鲁卡因胺)。出现尖端扭转型室速时，可给予硫酸镁和行超速起搏(通过异丙肾上腺素或起搏器可以实现)。直至纠正了潜在的酸碱电解质平衡失调、低氧血症和低体温，心律失常才可能对治疗有效。若患者血流动力学稳定，可以暂不给予药物干预。

对于抽搐，最好的处理是给予γ-氨基丁酸拮抗剂，比如苯二氮䓬或巴比妥，后者仅能在气管插管后给予。由异烟肼过量所致的抽搐可能仅对静脉注射大剂量维生素 B_6 有效。对于β受体阻滞剂或三环类抗抑郁剂所致的抽搐，需要给予苯妥英钠和苯二氮䓬。

预防毒物吸收 是否应清洁肠道，以及使用何种方法来清洁肠道，应取决于摄入毒物的时间、摄入物的现状和其可预见的毒性、清洁肠道方法的可行性、有效性和禁忌证以及合并症的性质、严重程度和危险性。活性炭、洗胃和吐根糖浆的有效性随着摄入毒物的时间推移而不断下降，目前尚无足够的证据来支持或否定摄入毒物时间超过1小时时使用这些方法的有益作用。活性炭，与洗胃或吐根糖浆相比，其有效性相当或者较大，但是其禁忌证和并发症较少，且该方法创伤性较小，故在大多情况下，推荐使用活性炭来清洁肠道。

活性炭在水中为一悬浮物，可单独使用或与泻药联用。可通过奶瓶嘴(婴儿)、水杯、吸管或细孔鼻胃管口服给药。推荐剂量是1g/kg，若是没有预混制剂，则每克活性炭给予8ml溶剂溶解。活性炭也可以抑制其他口服制剂的吸收，对于吸入腐蚀性毒物的患者，禁用活性炭。

有指征时，应洗胃。对于儿童，通过一根28F的口胃管洗胃，而成人应用40F的口胃管。在洗胃液的选择上，成人或儿童可使用盐水或自来水，而婴幼儿应选用盐水。应将患者置于特伦德伦伯卧位（即垂头仰卧位），并取左侧卧位，以减少误吸（约发生于10%的患者）。对于吸入腐蚀性毒物和石油蒸馏物的患者，因为吸入性肺炎和消化道穿孔的危险性大，洗胃应列于禁忌。

全消化道灌洗可能对于吸入异物、药片和缓释制剂有用。Golytely可通过口服或胃管给药，给药速度可达2L/h。泻盐（枸橼酸镁）和糖酸盐（山梨醇，甘露醇）可促进直肠排空。吸入腐蚀性酸或碱后，可吸入5ml/kg的水达到稀释毒物的目的。对于吸入体积较大的异物或重金属，以及摄入的药片渗漏或破裂，可通过内镜或外科手术来处理。

吐根糖浆可口服给药，成人剂量为30ml，儿童为15ml，婴幼儿为10ml。给药20分钟内，就会出现呕吐。吐根糖浆禁用于以下情况：外围气道开放、中枢神经系统（CNS）受抑制、近期消化道手术、抽搐、摄入腐蚀性毒物、摄入石油类碳水化合物以及对CNS作用迅速的毒物中毒（樟脑、氰化物、三环类抗抑郁药、丙氧芬、士的宁）。吐根在一些情况下尤其有效。

皮肤和眼睛可用大量的清水或盐水来冲洗。

促进排泄　每2～4小时重复给予1g/kg的活性炭，对于摄入参与肠循环的药物有效，比如卡马西平、氨苯砜、地西泮、地高辛、苯乙哌啶酮（导眠能）、氨甲丙二酯（眠尔通）、甲氨蝶呤、苯巴比妥、苯妥英钠、水杨酸盐、茶碱以及丙戊酸。

加强碱性利尿作用可促进氯苯氧乙酸除草剂、氯磺丙脲、二氟苯水杨酸、氟化物、甲氨蝶呤、苯巴比妥、磺胺药物和水杨酸盐的排泄。碳酸氢钠溶液，以每升0.45%的氯化钠中加入1～2安瓿碳酸氢钠来配制，调节给液的速度，以维持尿pH≥7.5和3～6ml/(kg·h)的尿量。不再推荐使用酸性利尿。盐性利尿可促进溴化物、钙、氟化物、锂、氨甲丙二酯（眠尔通）、钾和异烟肼的排泄；禁忌证包括CHF、肾衰竭和脑水肿。

腹膜透析或血液透析对于由巴比妥、溴化物、水合氯醛、乙醇、乙烯乙二醇、异丙醇、锂、重金属、甲醇、普鲁卡因胺和水杨酸盐导致的严重中毒有效。血液灌流可用于氯霉素、丙吡胺和镇静催眠类药物过量。血浆置换可以去除毒物，但是影响红细胞功能的发挥。

特异性中毒

扑热息痛（对乙酰氨基酚）　服用超过140mg/kg的扑热息痛后，

就可以对生成硫酸盐和葡萄糖醛酸盐代谢物的过程产生饱和作用，导致体内扑热息痛生成缩硫醛增加。中毒的非特异性表现(并不是肝毒性的前兆)是摄入药物后 2～4 小时出现恶心、呕吐、出汗和面色苍白。出现肝毒性的实验室证据包括 AST、ALT 升高，在严重的病例中，PT 和胆红素也升高，最终会出现血氨升高。摄入后 4～24 小时，血中对乙酰氨基酚水平下降对于预测危险度有一定作用。

早期治疗包括活性炭(尤其是摄入后 30 分钟内)，摄入达 24 小时后可口服给予乙酰半胱氨酸，负荷剂量是 140mg/kg，以后每 4 小时给予 70mg/kg，可重复给药 17 次。对于扑热息痛中毒，应尽早治疗，若血清毒物水平低于中毒范围即可中断治疗。

碱和酸 碱性毒物包括工业用强效漂白剂、排水道清洁剂(氢氧化钠)、物体表面清洁剂(氨、磷酸盐)、洗衣服和餐具用的去污剂(磷酸盐、碳酸盐)、电池板、牙膏(硼酸盐、磷酸盐、碳酸盐)以及临床上使用的碱性药剂(氢氧化钠)。常见的酸性毒物包括清洗厕所用的清洁剂(氟氢酸、磷酸和硫酸)、焊接熔剂(氯化氢)、抗腐蚀化合物(氟氢酸、酢浆草酸)、汽车电池液(硫酸)以及宝石清洗剂(氟化氢和硝酸)。临床症状包括灼伤，疼痛，流涎，呕血或消化道粘膜损伤以及溃疡形成。没有口腔受损的相关表现不能排除食道受累，食道和胃可出现穿孔。若是吸入毒物，可致爆发性气管炎。

在摄入毒物 48 小时内可以安全地行内镜检查，来明确损伤的部位和严重程度。

即刻处理包括用牛奶或水来稀释酸或碱。对于因碱性毒物(不是酸性毒物)所致的食道灼伤，应在 48 小时内给予糖皮质激素，连续给药至少 2 周。胃灼伤患者，应给予抑酸治疗。对于此类中毒，推荐预防性使用广谱抗生素。

抗心律失常药物 快速摄入抗心律失常药物若超过 2 倍的常用日剂量就会对身体产生潜在的毒性作用，在 1 小时内会出现症状。临床表现包括恶心、呕吐、腹泻、昏睡、意识模糊、共济失调、心动过缓、低血压和心血管功能衰竭。摄入丙吡胺后可出现抗胆碱能样作用。奎宁和ⅠB类药物(利多卡因、美西律、苯妥英钠、妥卡尼)可致激惹、烦躁不安和抽搐。ⅠA 类(丙吡胺、普罗帕酮、奎宁)和ⅠC 类(恩卡尼、莫雷西嗪、氟卡胺)药物中毒的典型特征是出现心室颤动(包括尖端扭转型室速)和 QT 间期延长。心肌功能受抑提示可能出现肺水肿。

对于抗心律失常药物所致的中毒来说，要清洁消化道，最好的处理措施是给予活性炭。若是低血压和心动过缓持续存在得不到纠正，需要监测肺动脉压力，给予心脏起搏、主动脉内球囊反搏和建立心肺旁路。室性快速性心律失常应给予利多卡因。对于ⅠA 类和ⅠC 类药物

过量，给予碳酸氢钠或乳酸盐可能有效。处理尖端扭转型室速时，宜给予硫酸镁(4g 或 10%溶液 40ml，静脉给药持续时间应超过 10～20 分钟)或行超速起搏(可用异丙肾上腺素或心脏起搏器)。

抗胆碱能药物 抗毒蕈碱药物可抑制 CNS 和副交感神经节后毒蕈胆碱能受体的乙酰胆碱发挥作用，它包含抗组胺药物(H_1 受体阻滞剂和非处方催眠药)、颠茄、生物碱(阿托品、后马托品和东莨菪碱)、治疗帕金森病的药物(苯托品、比哌立登、苯海索)、散瞳剂(赛克罗奇、托吡卡胺)、phenothizaines、骨骼肌松弛剂(环苯扎林、邻甲苯海拉明)、平滑肌松弛剂(克林地平、双环维林)、三环类抗抑郁药以及多种植物(曼陀罗)和蘑菇。多于摄入毒物后 1 小时～3 天出现症状：激惹、共济失调、意识模糊、精神错乱、幻觉和舞蹈手足徐动症，并可致昏睡、呼吸抑制和昏迷，皮肤干燥和粘膜分泌减少。

处理这种情况时，宜使用活性炭来清洁消化道，给予支持治疗，对于病情严重的病例，应静脉给予乙酰胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱 1～2mg，给药时间宜大于 2 分钟，若是患者对此治疗效果欠佳或毒物毒性作用再次出现，同一剂量可重复给药。毒扁豆碱禁用于伴有心脏传导功能障碍或室性心律失常的患者。

抗惊厥剂 这类药物包括卡马西平、拉莫三嗪、苯妥英钠和其他催眠类药物、托吡酯、2-丙基戊酸钠、苯巴比妥、乙琥胺、甲琥胺、非尔氨酯、加巴喷丁和苯二氮䓬类(见下述)。抗惊厥药物口服给药后吸收良好，吸收后主要引起中枢神经系统抑制。首先影响小脑和前庭功能，接着抑制大脑功能。早期常见症状包括共济失调、视物模糊、复视、眩晕、眼球震颤、言语不清、震颤和恶心呕吐。在血清卡马西平浓度＞20μg/ml、苯妥英钠水平＞60μg/ml 和 2-丙基戊酸钠水平＞180μg/ml 时，可出现昏迷并伴有呼吸抑制。卡马西平中毒时可出现抗胆碱能样作用(见上述)，三环类抗抑郁药在血药浓度＞30μg/ml 时也可出现抗胆碱能样作用，比如心脏毒性。快速输入苯妥英钠时可出现低血压和心律失常(比如心动过缓、传导障碍和室性快速性心律失常)。然而，口服苯妥英钠过量后，基本上不会引起心血管系统的毒性反应。由于苯妥英钠的 pH 高，故外渗后，可致局部组织坏死。静脉给予苯妥英钠可引起“紫色手套综合征”(肢体水肿、变色和疼痛)。2-丙基戊酸中毒时，可出现多种代谢异常，包括阴离子间隙型代谢性酸中毒、血渗透压增高、低钙血症、低血糖、低磷血症、高钠血症和高氨血症(有或无其他肝损害的证据)。对于严重的卡马西平、苯妥英钠和 2-丙基戊酸中毒，需要 3 天甚至更长的时间才能解除其毒性作用。

可通过检测血清中药物的浓度来确定卡马西平、苯妥英钠和 2-丙基戊酸中毒的诊断。在急性药物过量后，应连续检测血中药物浓度，直

至药物浓度达高峰。而其他药物血清浓度的定量监测通常难以获得。大多数抗惊厥剂可通过尿液筛检来检测。

清洁消化道的首选方法是给予活性炭。反复给予活性炭可以增进卡马西平、苯妥英钠、2-丙基戊酸及其他药剂的清除。主要的处理是保护气道和呼吸支持，必要时行气管插管和机械通气。出现抽搐，给予苯二氮䓬类和巴比妥类药物。苯二氮䓬或唑吡坦中毒时可使用氟马西尼。因卡马西平中毒出现抗胆碱能样作用时，可考虑使用毒扁豆碱（参见上述“抗胆碱能药物”）。偶尔，纳洛酮（2mg 静脉给药）对 2-丙基戊酸中毒引起的中枢神经系统受抑有效。体内药物浓度持续保持在高水平的患者（比如卡马西平浓度≥40μg/ml 和 2-丙基戊酸钠水平≥1000μg/ml）且支持治疗效果差，应行血液透析和血液灌流。

砷 砷中毒可发生于自然源性（深水井受污染），职业暴露（岩石熔化的副产品和在微电子工业中使用），商业使用（食物储存、杀虫剂、除草剂、抗真菌剂和染料）以及含砷杀虫剂污染的食物和烟草。急性中毒可致胃肠道出血、精神错乱、昏迷和抽搐。可发展至急性肾小管坏死和溶血。以气体形态存在的砷可致严重溶血。长期暴露于砷可引起皮肤指甲改变（角化过度，色素沉着，剥脱性皮炎，指甲出现白色横向细沟），感觉和运动性多神经炎（可致瘫痪）以及呼吸道黏膜炎症。长期暴露与皮肤癌的危险性增加相关，也可能与全身性恶性肿瘤的危险性增加相关，还与血管痉挛和外周血管功能不全相关。

急性摄入砷后的处理包括给予吐根诱导呕吐、洗胃、通过导管给予活性炭吸附、大量补液纠正电解质紊乱、肌肉注射二巯基丙醇。使用二巯基丙醇起始剂量为 3～5mg/kg，每 4 小时给药一次，持续 2 日，接着每 6 小时给药一次，持续 3 日，再 12 小时给药一次，维持 7 日。若是不能耐受二巯基丙醇的副作用，可以用二巯丁二酸来替代。伴有肾衰竭的患者，其用药剂量应仔细调整。除了避免额外暴露外，特异性治疗尚未证明对慢性砷中毒有益。

巴比妥类 过量可致意识模糊、昏睡、昏迷、低血压、低体温、肺水肿和死亡。

治疗包括清洁消化道，对于长效巴比妥类中毒可反复给予活性炭。碱化尿液至 pH 为 8 和增加利尿可促进镇静催眠药物从肾脏排泄。对于短效或长效巴比妥类药物的严重中毒可行血液灌流和血液透析。

苯二氮䓬类 长效药物包括甲氨二氮䓬、氯硝西泮、氯氮䓬、地西泮、氟西泮、普拉西泮和夸西泮；短效药物包括阿普唑仑、氟硝西泮、劳拉西泮和奥沙西泮；超短效药物包括艾司唑仑、咪达唑仑、替马西泮和三唑仑。药物过量后 30 分钟内会出现症状，包括乏力、共济失调、嗜睡、昏迷和呼吸抑制。瞳孔缩小，并且对纳洛酮无反应。

治疗上包括清洁消化道和支持生命体征。氟马西尼，是一非选择性苯二氮䓬受体拮抗剂，可以逆转苯二氮䓬过量所致的中枢神经系统和呼吸抑制，静脉给药0.2、0.3、0.5mg，剂量逐渐增加，给药间隔1分钟，直至达到理想效果或给药总量达3～5mg；对于有苯二氮䓬依赖的患者或同时服用兴奋剂和苯二氮䓬的患者，氟马西尼应慎用。

β-肾上腺素能阻滞剂 一些β阻滞剂选择性作用于心脏(醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、艾司洛尔、比索洛尔、美托洛尔)，一些有交感活性(醋丁洛尔、卡替洛尔、吲哚洛尔、噻吗洛尔、也可能包括喷布洛尔)，一些有奎宁丁样作用(醋丁洛尔、美托洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、索他洛尔、也可能包含倍他洛尔)。药物的毒性作用常在摄入药物30分钟内表现出来，症状包括恶心、呕吐、腹泻、心动过缓、低血压和中枢神经系统抑制。存在内源性拟交感活性的药物可引起高血压和心动过速。也可发生支气管痉挛和肺水肿。还有高钾血症，低血糖，代谢性酸中毒，各种程度的房室传导阻滞，束支传导阻滞，QRS波延长，室性快速性心律失常，尖端扭转型室速和心脏骤停。

在处理上，应清洁消化道，加强支持治疗，给予钙剂(静脉给予10%氯化钙或葡萄糖酸钙溶液0.2ml/kg，总量达10ml)和高血糖素(先静脉给予5～10mg，再输注1～5mg/L)。有时，阿托品、异丙肾上腺素和血管加压素对于心动过缓和低血压有效。必要时可行心脏起搏或主动脉内球囊反搏。对于支气管痉挛宜吸入β受体激动剂。

镉 污染食物的镉可来自于污水、污染的地下水或矿井排出的水。含塑料或电池的垃圾熔化或焚烧时释放的镉，可经空气传播。职业暴露发生于镀金、染料、电池和塑料行业。急性吸入镉可引起胸膜炎症导致胸痛、呼吸困难、紫绀、发热、心动过速、恶心和肺水肿。摄入后可致严重的恶心、呕吐、流涎、腹部痉挛和腹泻。长期慢性接触镉可出现嗅觉丧失，小细胞低色素性贫血，肾小管功能障碍伴有蛋白尿，以及骨软化症和假性骨折。

处理镉中毒时，应避免再接触镉，加强支持治疗。螯合作用无效，二巯基丙醇可以加重神经毒性而禁用。

钙通道阻滞剂 这类药物包括氨氯地平、苄普地尔、地尔硫卓、非洛地平、氟桂利嗪、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼索地平、尼群地平和维拉帕米。在摄入5～10倍常规剂量的药物，30～60分钟内会出现其毒性作用。临床表现有意识模糊、昏睡、昏迷、抽搐、低血压、心动过缓、紫绀和肺水肿。心电图提示各种程度的房室传导阻滞，QRS和QT间期延长，缺血或梗死及心脏骤停。也可致代谢性酸中毒和高血糖。

在处理上，应包括用活性炭来清洁肠道，支持治疗，以及给予钙剂

和高血糖素(同上述)。必要时可能需要行心脏起搏或主动脉内球囊反搏,持续低血压不缓解应给予血管升压素。

一氧化碳 CO 与血红蛋白结合(形成碳氧血红蛋白),其结合力为 O_2 与血红蛋白结合力的 200 倍,故可引起细胞性缺氧。碳氧血红蛋白所占百分比增加,仅可确定该患者曾接触过 CO,应注意暴露至衰竭的相对时间。一旦终止暴露,CO 即通过肺脏排出,其半衰期为 4~6 小时。若治疗时给予 100%的氧气,则半衰期减至 40~80 分钟,若给予高压氧,则减至 15~30 分钟。临床表现包括气短、呼吸困难、呼吸急促、头痛、恶心、呕吐、情绪不稳、意识模糊、判断力受损和行动迟缓笨拙。也可出现肺水肿、吸入性肺炎、心律失常和低血压。少见皮肤和粘膜呈现樱桃红色,但是紫绀常见。

在治疗上,通过一大小合适紧扣的面罩给予 100%O_2,直至 CO 水平<10%和症状消失。在下列情况中应行高压氧治疗:(1)CO 水平≥40%的昏迷患者;(2)CO 水平≥25%且出现抽搐或难以处理的心律失常;(3)出现延迟后遗症的患者。1~3 周后,伴有意识丧失的患者有出现神经精神后遗症的危险。

强心苷(含有地高辛) 地高辛中毒可发生于用地高辛治疗疾病的过程中或者有自杀企图的患者,还可发生于摄入一些植物(毛地黄、夹竹桃、海葱)之后。症状包括呕吐、意识模糊、精神错乱、幻觉、视物模糊、色觉受损(可出现黄视)、畏光、各种类型的心律失常和各种程度的房室传导阻滞。快速性室上性心律失常合并有房室传导阻滞提示地高辛中毒。慢性中毒时,常伴有低钾血症,而急性药物过量时,会出现高钾血症。地高辛中毒可通过测定血清中地高辛浓度来明确诊断。

清洁消化道时,可反复给予活性炭,但是应小心,以免刺激迷走神经。高钾血症时,可给予聚磺苯乙烯、胰岛素和葡萄糖。必要时还需要给予阿托品和心脏起搏。在中毒严重的患者,可给予地高辛特异性 Fab 抗体,给药剂量根据摄入地高辛的量(mg)来计算,每 0.6mg 地高辛给予一安培特异性抗体(40mg)。若是地高辛的摄入量和血清浓度均不清楚,可给予 5~10 安培/人。

氰化物 氰化物阻断的能量代谢过程中的电子传递,导致氧化代谢和氧化作用降低,ATP 生成减少和乳酸酸中毒。氰化钠的致死剂量为 200~300mg,氰化氢的致死剂量为 500mg。早期症状包括头痛、眩晕、兴奋、焦虑、口咽部灼伤、呼吸困难、心动过速、高血压、恶心、呕吐和出汗。呼出的气体中含有苦杏仁味。晚期会出现昏迷、抽搐、角弓反张、牙关紧闭、麻痹、呼吸抑制、心律失常、低血压和死亡。

在处理氰化物中毒时,应根据病史立即采取措施。支持治疗、吸入 100%O_2 和清洁消化道应与特异性治疗同时进行。每分钟吸入亚硝酸

戊酯30秒，每3分钟就应给新打开一安培。（亚硝酸盐进入机体后可形成高铁血红蛋白血症，后者与氰化物的结合力更高，可促使氰化物从外周血中释放。）然后静脉给予3%的亚硝酸钠溶液，给药速度为2.5～5.0ml/min，直至总量达10～15ml。接着，在1～2分钟内静脉给予50ml 25%的硫代硫酸钠溶液，形成硫氰酸钠，从尿中排出。（对于儿童，应给予0.33ml/kg体重的亚硝酸钠和1.65ml/kg体重的硫代硫酸钠。）若症状仍持续存在，重复给予半量亚硝酸钠和硫代硫酸钠。

三环类抗抑郁剂 这类药物包括阿米替林、丙米嗪、去甲替林、地昔帕明、氯丙米嗪、多塞平、普罗替林、曲米帕明、阿莫沙平、丁氨苯丙酮、马普替林、米氮平和曲唑酮。这类药物抑制了突触介质（去甲肾上腺素、多巴胺）的再摄取，有中枢和周围的抗胆碱能活性。临床表现包括抗胆碱能症状（发热、瞳孔散大、皮肤潮红、尿潴留、肠蠕动减弱）。CNS症状包括兴奋、烦躁、肌阵挛、反射亢进、定向力丧失、意识模糊、幻觉、昏迷和抽搐。心血管作用包括QRS波群增宽、房室阻滞和心律失常。QRS持续时间≥0.10ms与出现抽搐和致命性心律失常有关。中毒严重时，血清毒物浓度≥3300nmol/L（≥1000ng/ml）。

在治疗上，禁用吐根。清洁消化道时，可给予活性炭，需要时重复给药。代谢性酸中毒，可用碳酸氢钠来纠正；出现低血压时，需要补充血容量，给予去甲肾上腺素或者大剂量多巴胺；抽搐时，给予苯二氮䓬类和巴比妥类药物；出现心律失常时，可给予碳酸氢钠（0.5～1mmol/kg）和利多卡因。避免使用β肾上腺能阻滞剂和ⅠA类抗心律失常药物。给予苯妥英钠是否有效尚未明确。毒扁豆碱可以逆转胆碱能样作用，在轻度中毒时，可考虑使用。

乙二醇 乙二醇是油漆、塑料、药品的溶剂，及用于炸药、灭火器、泡沫、液压机液体、挡风玻璃清洁剂、散热器抗凝剂和除冰剂的制造。即使像120mg或0.1ml/kg的小剂量均可致命。其表现包括恶心、呕吐、言语不清、共济失调、眼球震颤、嗜睡、呼出气体有甜味、昏迷、抽搐、心血管功能衰竭、甚至死亡。半数患者有低钙血症。阴离子间隙增宽的代谢性酸中毒、血浆渗透压升高和尿中有草酸盐结晶可提示诊断。乙二醇酸的产物可导致肾功能衰竭。

应给予胃肠灌洗，然后注入活性炭，同时应立即保护气道。应从静脉补充钙盐，速度为1ml/min，总量7～14ml（10%溶液稀释到10：1）。用碳酸氢钠治疗代谢性酸中毒。苯妥英钠和苯二氮䓬类用于控制抽搐。酒精与甲吡唑对酒精脱氢酶的亲和力较高，可阻断毒性代谢产物的产生。如乙二醇浓度大于3mmol/L（20mg/dl）和有酸中毒时可给予酒精治疗。用法如下：负荷剂量是10%酒精10ml/kg静脉给入，或95%酒精1ml/kg口服；维持剂量为10%的酒精1.5ml/kg/h静脉点滴

和在透析过程中10%酒精3ml/kg/h静脉点滴。为抑制酒精脱氢酶需要乙醇血浆浓度大于或等于20mmol/L(≥100mg/dl),而且必须严密监测此浓度。甲吡唑被稀释到100ml的液体中,在30min内静脉给入负荷剂量15mg/kg,然后每12hr给10mg/kg,共4次,此后15mg/kg给药一次,直至乙二醇浓度降至1.5mmol/L(10mg/dl)以下。当上述治疗无效,而且血浆乙二醇浓度≥8mmol/L(≥50mg/dl)并有肾衰时,应进行血液透析。再给予维生素B_1和维生素B_6。

致幻剂 墨斯卡灵(仙人球毒碱,三甲氧苯乙胺)、麦角酸和赛洛西宾(裸盖菇素,二甲-4-羟色胺磷酸,采自墨西哥蘑菇的一种迷幻药)可导致情绪思维和认知功能障碍持续4到6个小时。赛洛西宾可引起发热、低血压和抽搐。症状有瞳孔散大、结膜充血、毛发直立、高血压、心动过速、呼吸急促、食欲减退、震颤和反射亢进。

无特异性治疗:保持环境安静,急性恐惧症给予苯二氮䓬类,精神错乱给予氟哌啶醇。

铁 亚铁离子可损伤线粒体,导致脂质过氧化作用,导致肾、肾小管、肝脏坏死,有时可致心肺损伤。摄取20mg/kg的铁可出现消化道症状,摄取60mg/kg可出现发热、高血糖、白细胞增多、嗜睡、低血压、代谢性酸中毒、抽搐、昏迷、循环衰竭、黄疸、转氨酶升高、凝血酶原时间延长、血氨增高。X线可见胃中有铁片。血清铁大于总铁结合力时提示严重中毒。尿的去铁胺激发试验阳性(50mg/kg静推或肌注至总量1g)可产生葡萄酒样的玫瑰色尿提示高铁氧铵。

应立即洗胃和全胃肠灌洗,然后行X线透视证实灌洗是否充分。活性炭是无效的。必要时用胃镜清除铁片。应该补充血容量,如有代谢性酸中毒可给予碳酸氢钠。如果血清铁浓度超过总铁结合力给予去铁胺10~15mg/kg/h(总量达1~2g)。如果铁离子浓度>180μmol/L(1000μg/L),应增大去铁胺剂量,然后换血或血浆置换,以移除去铁胺复合物。

异烟肼 急性中毒可减少γ-氨基丁酸的合成,并导致中枢神经系统兴奋。摄取30分钟后出现中毒症状,包括恶心、呕吐、头晕、语言含糊、昏迷和代谢性酸中毒。

活性炭是清除胃肠道毒物首选方法。可予维生素B_6缓慢静脉注射,剂量与异烟肼的摄入量相等。若异烟肼剂量不详,则可予维生素B_6 5g以5%~10%的浓度在30分钟内静脉给入。

异丙醇 异丙醇存在于消毒酒精、溶剂、须后水、防冻剂、窗户清洁剂。其代谢物丙酮可见于清洁剂、溶剂和指甲除光液。摄取后迅速出现中毒症状,包括呕吐、腹痛、呕血、肌病、头痛头晕、精神错乱、昏迷、呼吸抑制、低体温和低血压。也可有低血糖、阴离子间隙正常的代谢性酸

中毒，血浆渗透压升高、血肌酐假性升高和溶血性贫血等。

治疗措施包括洗胃以清除胃肠毒物和支持治疗。活性炭无效。重症患者需要透析治疗。

铅 铅中毒见于接触油漆、罐头、水暖装置、含铅汽油、被铅污染的土壤生长的蔬菜、上釉不当的陶瓷制品、被铅污染的玻璃、工业来源废物如电池制造业、被铅污染的建筑物的拆毁、陶瓷工业。铅中毒后，儿童表现为腹痛，接着出现嗜睡、食欲减退、贫血、共济失调和言语不清。严重症状表现为惊厥、昏迷、广泛的脑水肿和肾功能衰竭。认知功能的损害是剂量依赖性的。成人慢性中毒症状包括腹痛、头痛、激惹、关节痛、疲劳、贫血、运动神经病和记忆力缺失。脑病较罕见。在牙龈边缘可见铅线。长期接触低浓度的铅暴露可导致间质性肾炎，肾小管损害、高尿酸血症和肾小球滤过率下降。骨铅水平增高是贫血和高血压的危险因素。

治疗首先要防止继续接触铅然后使用螯合剂，如口服二硫琥珀酸或肌注依地酸二钠。螯合作用不能改善已有的亚临床表现如损害的认知功能。

锂 摄取后2～4小时出现中毒症状，包括恶心、呕吐、腹泻、无力、肌束颤动、肌肉抽搐、共济失调、震颤、肌阵挛、舞蹈手足徐动症、抽搐、精神错乱、昏迷、循环衰竭。异常实验室检查包括：白细胞升高、高血糖、蛋白尿、尿糖阳性、肾源性尿崩症、心电图改变（包括房室传导阻滞、QT间期延长）和室性心律失常。

摄取后2～4小时内应进行洗胃和肠胃灌洗。活性炭无效。如果可疑胃内凝结物应胃镜下取出。应连续监测血浆锂浓度直至其浓度呈下降趋势。支持治疗包括血浆浓度＞2～3mmol/L予补充盐水、利尿并碱化尿液。若有急性或慢性中毒症状者或血浆浓度＞3mmol/L时则具有血液透析的指征。

水银 水银用于温度计、牙科汞合金及电池，也可和其他化学物质用于构成无机的或有机的水银化合物。鱼类体内水银浓缩至较高浓度。在某些化学工业、金属制造业、电子工业、汽车制造业、建筑工业、医疗或口腔服务业（如日常的牙科汞合金）都有持续的职业接触。吸入汞蒸汽导致弥散性肺浸润或肺炎、呼吸窘迫、肺水肿、肺纤维化和支气管上皮脱落。神经系统表现包括震颤、情绪不稳定、多发性神经病。慢性汞接触可发生意向性震颤、亢奋（兴奋，记忆丧失，失眠，胆怯，或谵妄）；急性大剂量摄取金属汞可导致呕血、腹痛、急性肾衰和循环衰竭。有机汞复合物可引起神经毒性其特点是感觉异常；视觉、听觉、味觉或嗅觉受损；步态不稳；肌无力；记忆丧失；抑郁。暴露于汞的母亲分娩的婴儿智力发育迟缓、多发神经系统退行性变。

急性治疗包括催吐或洗胃，然后口服多巯基树脂以结合胃肠内的水银。螯合剂包括二巯基丙醇、二硫琥珀酸、青霉胺(二甲基半胱氨酸盐酸盐)。急性中毒给予二巯基丙醇分次肌注，24 小时总量不超过 24mg/kg。每 5 天一疗程，其间有停药期。肾衰患者可行腹膜透析、血液透析或体外循环下血液透析。慢性无机汞中毒最佳治疗药物为乙酰青霉胺。

甲醇 甲醇是虫胶、指甲油、油漆除去剂、固体酒精、挡风玻璃清洁剂、复印机溶液和变质乙醇的成分。其代谢物甲酸可导致代谢性酸中毒。摄取后 1～2 小时出现中毒症状，包括恶心、呕吐、腹痛、头痛、眩晕、精神错乱、反应迟钝和乙醇样中毒症状。迟发表现归因于甲酸，包括阴离子间隙增加的代谢性酸中毒、昏迷、抽搐和死亡。摄取后 15～19 小时出现眼睛表现，包括视物模糊、视力下降、眼前出现跳舞及闪光般的光点、瞳孔放大或固定、视盘充血、视网膜水肿、失明。常有阴离子间隙增加。

应予抽出胃内容物。活性炭无效。碳酸氢钠用于纠正酸中毒。安定和苯妥英钠用于抽搐患者。使用乙醇或甲吡唑(见于乙二醇的治疗)的指征为出现视觉症状或甲醇浓度＞6mmol/L(＞20mg/dl)。乙醇治疗直至甲醇浓度＜6mmol/L 为止。如有视觉症状或碳酸氢钠无法纠正的酸中毒可进行血液透析。

高铁血红蛋白症 可导致血红蛋白的亚铁离子(Fe^{2+})氧化为铁离子(Fe^{3+})的化学物质包括氨基苯、氨基苯酚、氨苯砜、氯酸盐、局麻药、硝酸盐、亚硝酸盐、硝酸甘油、萘、硝基苯、氮氧化物、苯重氮吡啶、primiquine、磺胺类药物。当高铁血红蛋白超过 15%时会出现发绀；高铁血红蛋白超过 20%～30%时，出现以下症状：疲劳、头痛、眩晕、心动过速和乏力；高铁血红蛋白超过 45%时，出现以下症状：呼吸困难、心动过缓、缺氧、酸中毒、抽搐、昏迷、心律失常；高铁血红蛋白超过 70%时通常导致死亡。接触毒物 1～3 天后出现的溶血性贫血可导致高钾血症和肾功能衰竭。氧分压正常而氧饱和度下降(由血氧饱和度测定仪测定)时出现的紫绀和巧克力色血液提示诊断。巧克力色血液暴露在氧气中并不会变红，但暴露于 10%的氰化钾时会变淡。

活性炭用于清除摄入的毒素。高铁血红蛋白浓度＞30g/L 或高铁血红蛋白症伴缺氧为使用亚甲兰的指征。亚甲兰 1～2mg/kg 配成 1%的溶液 5 分钟内给入。必要时追加额外剂量。G6PD 缺乏患者禁用亚甲兰。给予纯氧或输注红细胞直至血红蛋白浓度为 150g/L 可提高血氧容量。换血疗法用于 G6PD 缺乏患者。

肌松剂 卡立普多、氯丙炔碘、氯唑沙宗、美索巴莫等的中毒表现包括恶心、呕吐、眩晕、头痛、眼球震颤、肌张力减退和中枢神经系统抑

制。环苯扎珠和邻甲苯海拉明导致兴奋、幻觉、抽搐、痴呆、昏迷和低血压。邻甲苯海拉明还可导致室性心动过速。巴氯芬可引起中枢神经系统抑制、低体温、兴奋、谵妄、肌阵挛、抽搐、传导异常、心律失常和低血压。

应立即清除胃肠毒物，使用单次剂量的活性炭（巴氯芬过量可重复使用）和导泻剂。毒扁豆碱（1～2mg，2～5分钟内静脉给入）可对抗副交感神经兴奋作用。

神经镇静药 吩噻嗪、氯丙嗪、氟奋乃静、美索达嗪、奋乃静、氯吡嗪、丙嗪、异丙嗪、甲硫哒嗪和药理学相似的药物如氟哌啶醇、洛沙平、匹莫齐特和替沃噻吨等药物是中枢神经系统抑制剂，能导致昏睡、反应迟钝、呼吸抑制和昏迷。通常有瞳孔缩小。也可有低体温、低血压、室上性心动过速、房室传导阻滞、心律失常（包括尖端扭转型室性心动过速）、PR间期、QRS间期或QT间期延长及T波异常改变等表现。抗精神病药的恶性综合征很少发生。急性张力障碍的反应症状包括强直、角弓反张、颈强直、反射亢进、易激惹、肌张力异常、言语匮乏、斜颈、震颤、牙关紧闭和眼球运动失常。

药物过量的治疗措施包括用活性炭清除胃肠毒物。苯二氮䓬类用于抽搐患者。低血压应给予扩容和α受体激动剂。碳酸氢钠用于代谢性酸中毒患者。避免使用普鲁卡因、奎尼丁或任何延长心脏复极化的药物。急性张力障碍的反应，可用苯海拉明（1～2mg/kg，静脉给入）或苯甲托品（1～2mg）。必要时20分钟后重复给药。

有机磷和氨基甲酸盐类杀虫剂 有机磷酸盐（氯螨硫磷、硫代磷酸、敌敌畏、倍硫磷、马拉硫磷、沙林和其他）不可逆的抑制乙酰胆碱酯酶，并导致乙酰胆碱在毒蕈碱和烟碱突触中的蓄积。氨基甲酸盐类（西维因、涕灭威、残杀威、bendicarb）可逆性抑制乙酰胆碱酯酶；治疗的碳酸盐有安贝氯铵、新斯的明、毒扁豆碱和吡斯的明。有机磷和氨基甲酸盐类杀虫剂都可由皮肤、肺、和消化道吸收并导致恶心、呕吐、腹部绞痛、尿潴留和便秘、支气管分泌物增加、咳嗽、大汗、流涎、流泪、瞳孔缩小；氨基甲酸盐类作用时间较短。可出现心动过缓、传导阻滞、低血压、痉挛、肌束颤动、虚弱、呼吸抑制、癫痫显性发作、精神错乱和昏迷。中毒的诊断标准是血浆或红细胞的胆碱酯酶活性下降超过50%。

用肥皂水和清水清洗污染的皮肤，若有误服，则要清除胃肠毒物，然后口服活性炭。阿托品0.5～2mg每隔15分钟静脉给入直至完全的阿托品化（有口干）。解磷定1～2g几分钟内静脉给入，每隔8小时可重复应用，直至烟碱症状好转。氨基甲酸盐类中毒是否使用解磷定存在争议。有抽搐发作应予苯二氮䓬类。

水杨酸盐 水杨酸盐中毒导致呕吐、心动过速、呼吸深快、发热、耳

鸣、嗜睡和精神错乱。严重中毒导致抽搐、昏迷、呼吸和循环衰竭、脑水肿和肾功能衰竭。呼吸性碱中毒通常合并代谢性酸中毒(40%～50%)，呼吸性碱中毒(20%)和代谢性酸中毒(20%)也可单独发生。乳酸中毒和其他有机酸中毒是阴离子间隙增加的代偿反应。可有PT间期延长。三氯化铁实验可测出血或尿中的水杨酸。当浓度＞2.2mmol/L(30mg/dl)则出现中毒症状。

重复使用活性炭至24小时。碱化尿液(尿pH>8)及利尿可加速药物的排泄和减少药物的血浆半衰期。安定和苯巴比妥用于控制癫痫发作。当传统的治疗失败或合并脑水肿、肝衰竭、肾衰竭时，可行血液透析。

5-羟色胺综合征 该综合征是由于中枢神经系统和外周的5-羟色胺(5HT-1a或5HT-2)过量，这是药物副作用，这些药物(比如安非他明、可卡因、可待因、亚甲二氧基-甲基安非他明，或MDMA(摇头丸)、利血平、某些单胺氧化酶抑制剂)促进突触前神经元5-羟色胺的释放，抑制其再摄取(三环类抗抑郁药、5-羟色胺再摄取抑制剂、麦角碱衍生物、右美沙芬、杜冷丁、pentacozine、舒马曲坦、5-羟色胺(5-HT1)受体激动药及相关药物、曲马多、某些单胺氧化酶抑制剂)或抑制其代谢(如可卡因、某些单胺氧化酶抑制剂)或刺激突触后5-羟色胺受体(如溴隐定、丁氨苯丙酮、丁螺环酮、左旋多巴、锂、L-色氨酸、麦角酸二乙酰胺、麦斯卡林、三唑酮)。使用一种5-羟色胺类药物或该药物过量，或一种5-羟色胺类药物终止使用后不久即开始服用另一种制剂，这两种情况均可引起5-羟色胺综合征，但是比较少见。

临床表现为精神状态改变(焦虑、精神错乱、谵妄、不语、昏迷和癫痫)，神经肌肉过度兴奋(坐立不安、共济失调、反射亢进、肌阵挛、强直和震颤)和自主神经机能障碍(腹痛、腹泻、大汗、发热、血压上升和波动、皮肤潮红、瞳孔散大、流泪、流涎、寒战、心动过速)。并发症包括体温过高、乳酸中毒、横纹肌溶解、肾衰竭和肝衰竭、急性呼吸窘迫综合征和弥散性血管内凝血。

急性中毒应清除胃肠毒物。支持治疗有静脉补液补充水分、气道保护、机械通气、神经肌肉过度兴奋时可予苯二氮䓬类(必要时给予肌松剂)。高热时可予机械降温。赛庚啶(盐酸赛庚啶)，一种抗组胺剂，是5HT-1a和5HT-2受体的阻断剂，氯丙嗪(盐酸氯丙嗪)，一种非特异的5-羟色胺受体拮抗剂，二者都有良好的疗效。赛庚啶可口服或胃管注入，起始剂量为4～8mg，必要时每隔2～4小时重复使用，24小时最大剂量不超过32mg。氯丙嗪可胃肠外给药(50～100mg，肌注或缓慢静脉给入)。

拟交感神经药物 苯异丙胺；支气管扩张药如舒喘灵、间羟异丙肾上腺素；减充血剂(如麻黄素、伪麻黄碱、苯肾上腺素和n-去甲麻黄碱)

和可卡因等药物可引起恶心、呕吐、腹泻、腹部绞痛、兴奋、精神错乱、谵妄、欣快、幻听、幻视、震颤、反射亢进、癫痫发作、心悸、心动过速、高血压、心律失常和循环衰竭。拟交感神经症状包括瞳孔散大、口干、皮肤苍白或潮红、心悸。重度中毒表现为高热、抽搐、横纹肌溶解、高血压危象、颅内出血、心律失常和循环衰竭。也可出现横纹肌溶解症和颅内出血。

清除胃肠毒物优先使用活性炭。苯二氮䓬类用于控制癫痫发作。高血压可予非选择性的β受体阻滞剂或α受体阻滞剂酚妥拉明(1～5mg,每隔5分钟静脉给入)。水杨酸盐用于控制发热;过度兴奋可予镇静剂,必要时可予麻痹药物。普萘洛尔可用于控制心律失常。

铊 铊用于杀虫剂、烟火、制造业如铝、心脏造影。流行性中毒发生于摄入被铊污染的谷物。急性中毒表现为恶心、呕吐、腹痛、出血性腹泻、呕血。其后的表现有精神错乱、精神病、舞蹈手足徐动症、器质性脑病综合征、惊厥、昏迷、感觉和运动神经病。自主神经系统表现包括心动过速、高血压、流涎。可出现视神经炎、眼肌麻痹、上睑下垂、斜视、颅神经麻痹等。迟发表现包括弥散的脱发、记忆力减退、共济失调、震颤和足下垂。

治疗措施包括洗胃清除胃肠毒物、吐根糖浆催吐、导泻,速尿利尿并补充氯化钾,或腹膜透析、血液透析、活性炭灌流。普鲁士蓝(250g/kg)可阻止毒物吸收。

茶碱 茶碱、咖啡因和其他甲基黄嘌呤是磷酸二酯酶抑制剂,其减少cAMP的分解,因此提高了内源性儿茶酚胺的作用。常见症状包括呕吐、烦躁不安、易怒、焦虑、气促、心动过速和震颤。也可出现昏迷、呼吸衰竭、全身强直、部分癫痫发作、房性心律失常、室性心律失常和室颤。偶可出现横纹肌溶解及继发肾功能衰竭。异常实验室检查有酮症、代谢性酸中毒、淀粉酶升高、高血糖、低血钾、低血钙、低血磷。

误服后应立即给予活性炭,间隔2～4小时给药,持续12～24小时。普萘洛尔用于心动过速。低血压时需扩容。抽搐给予苯二氮䓬类和苯巴比妥;苯妥英钠无效。血液透析和血液灌流的指征:急性中毒时血浆浓度$>500\mu mol/L$($>100mg/L$),慢性中毒时血浆浓度$>200\sim300\mu mol/L$($>40\sim60mg/L$)。透析指征还包括患者血浆水平较低但合并顽固性癫痫或心律失常。

24 糖尿病酮症酸中毒和高渗性昏迷

糖尿病酮症酸中毒(DKA)和高血糖性高渗状态(HHS)是糖尿病的急性并发症。DKA主要见于1型糖尿病,HHS主要见于2型糖尿病。二者常见的诱因有胰岛素的相对或绝对缺乏、容量不足和精神刺

激。二者代谢的异同见于表 24-1。

表 24-1 糖尿病酮症酸中毒(DKA)和高血糖性高渗状态(HHS)的实验室参考值

	DKA	HHS
血糖[a] mmol/L (mg/dl)	13.9～33.3(250～600)	33.3～66.6(600～1200)
钠 meq/L	125～135	135～145
钾[a] meq/L	正常或升高[b]	正常
镁[a]	正常[b]	正常
氯[a]	正常	正常
磷[a]	下降	正常
肌酐 μmol/L (mg/dl)	轻度升高	中度升高
渗透压 (mOsm/ml)	300～320	330～380
血浆酮体[a]	++++	+/－
血清碳酸氢盐[a] meq/L	＜15meq/L	正常或轻度下降
动脉血 pH	6.8～7.3	＞7.3
动脉血 PCO_2^a mmHg	20～30	正常
离子间隙[a][Na－(Cl+ HCO_3)]meq/L	升高	正常或轻度升高

[a] 在 DKA 的治疗过程中会出现较大的变化

[b] 尽管血浆水平可能正常或升高，但是体内总量常是缺乏的

糖尿病酮症酸中毒

病因 DKA 是由于胰岛素缺乏及胰高血糖素的相对或绝对升高，或由于胰岛素用量不足、感染(肺炎、泌尿道感染、胃肠炎、脓毒症)、梗死(脑、冠状动脉、肠系膜动脉、外周动脉)、外伤、药物(可卡因)或妊娠所致。

临床表现 DKA 的早期症状包括食欲减退、恶心、呕吐、多尿、烦渴。随后出现腹痛、意识障碍、终至昏迷。DKA 的典型症状包括 Kussmaul 呼吸、呼气中有丙酮气味。失水导致粘膜干燥、心动过速和低血压。也可出现发热和腹痛。实验室检查提示高血糖、血酮体升高(β-羟丁酸＞乙酰乙酸盐)和代谢性酸中毒(动脉血 pH＞6.8～7.3)和

阴离子间隙升高(见表 24-1)。丧失液体通常为 3～5 升。尽管全身缺钾,但由于酸中毒血钾可正常或轻度升高。常见白细胞升高、高甘油三酯和高脂蛋白血症。升高的血清淀粉酶通常是由唾液腺分泌,但也可作为胰腺炎的诊断线索。低钠血症通常是由高血糖引起的(血糖每升高 100mg/dl,血钠降低 1.6meq)。

Rx 治疗

糖尿病酮症酸中毒的治疗见于表 24-2。

表 24-2 糖尿病酮症酸中毒的处理流程

1. 确定诊断(血浆葡萄糖升高,血清酮体阳性,代谢性酸中毒)
2. 送至医院;需要经常监测或 pH<7.00 或意识丧失时应将患者置于重症监护病房
3. 评估:血清电解质(K^+,Na^+,Mg^{2+},Cl^-,碳酸氢根,磷)
   血酸碱度—PH,HCO_3^-,Pco_2,β-羟丁酸
   肾功能(肌酐,尿量)
4. 补液:0.9%盐水 2～3 升在最初 1～3 小时内输注(5～10ml/kg/h);随后改用 0.45%盐水 150～300ml/h;血糖降至 14mmol/L(250mg/dl)时,换用 5%葡萄糖和 0.45%盐水 100～200ml/h
5. 规则使用胰岛素:静注(0.1U/kg)或肌注(0.4U/kg),然后持续 0.1U/kg/h 静脉给入;2～4 小时若无反应加量 2～10 倍。血钾<3.3mmol/L(meq/L)时,在血钾纠正至 3.3mmol/L(meq/L)以上前不要增加胰岛素
6. 对患者评估:诱发因素(药物依从性差,感染,创伤,心梗,可卡因)为寻找诱发因素开始合理检查(培养、胸片、心电图)
7. 每 1～2 小时监测血糖;前 24 小时,每 4 小时监测电解质(特别是血钾,碳酸氢盐,磷酸盐)和阴离子间隙
8. 监测血压、脉搏、呼吸、精神状态、每 1～4 小时的出入量
9. 补钾:当血钾<5.5mmol/L,心电图正常,尿量和肌酐正常时,以 10meq/h 的速度补钾;当血钾<3.5meq/L 或补充碳酸氢根后以 40～80meq/h 的速度补钾
10. 以上治疗直至患者情况稳定,血糖 150～250mg/dl,酸中毒已纠正。胰岛素减量为 0.05～0.1U/(kg·h)
11. 患者进食时给予中效或长效胰岛素。重叠使用胰岛素静脉给入和肌肉注射

注释:CXR,胸部 X 线;ECG,心电图

高血糖性高渗状态

病因 胰岛素相对缺乏和液体摄入不足是 HHS 的潜在诱因。高血糖的渗透性利尿作用导致血容量进一步缺乏。HHS 常见的诱因有严重的合并症如心肌梗死或脓毒症和合并水摄入障碍。

临床特点 常见症状包括多尿、口渴、意识改变(从嗜睡到昏迷)、恶心、呕吐、腹痛、DAK 的 Kussmaul 呼吸。Prototypical 典型者是高龄患者，数周来多尿、体重减轻、经口摄入水不足。实验室检查见表 24-1。与 DKA 相比，通常无酸中毒和酮症。由于乳酸增加可致阴离子间隙轻度增加，由于饥饿可产生中等量的尿酮。尽管测量的血钠水平正常或轻度减低，但是纠正后通常是升高的(血糖每升高 100mg/dl 测得的血钠升高 1.6meq)。

℞ 治疗

首先应明确并纠正诱因。必须经静脉充分补液以稳定血流动力学(前 2～3 小时给予 0.9%的生理盐水 1～3 升)。估计失水总量(通常 8～10 升)应在 1～2 天内补足，先予 0.45%盐水，然后予 5%的葡萄糖。通常需要补钾。尽快给予胰岛素治疗，即静脉给予胰岛素 5～10 单位的负荷剂量，然后每小时 3～7 单位持续静脉注入，但单纯补水时血糖也可较快下降。血糖降至 13.9mmol/L(250mg/L)时，改为 5%的葡萄糖或糖盐水继续补液。当患者可正常进食并过渡到皮下注射胰岛素时可停止使用静脉胰岛素。

25 低血糖症

葡萄糖为脑部主要能源。患者出现精神错乱、意识改变或抽搐时都要想到低血糖。低血糖时机体的反向调节包括胰岛素分泌受抑，而儿茶酚胺类、胰高血糖素、生长激素和皮质激素分泌增加。

尽管导致低血糖症状发生的血糖水平因人而异，诊断低血糖的实验室标准通常定义为＜2.5～2.8mmol/L(＜45～50mg/dl)。因此，可依据 Whipple 三联征确定诊断：(1)低血糖症状；(2)发作时血糖低；(3)供糖后低血糖症状缓解。

病因

低血糖通常发生于接受治疗的糖尿病患者。其他疾病也可伴发低血糖，可分为空腹和餐后低血糖。

1. 空腹：

a. 葡萄糖生成不足：激素缺乏（垂体机能减退、肾上腺功能减退）、遗传酶的缺乏、肝功能衰竭、肾功能衰竭、低体温及药物（酒精、β受体阻滞剂和较少见的水杨酸盐）。

b. 糖的利用过多：高胰岛素（外源性胰岛素过量、磺脲类药物、胰岛素或胰岛素受体抗体、胰岛素瘤、内毒素性休克、肾功能衰竭，喷他脒、奎宁、丙吡胺等药物的使用）和胰岛素水平正常但胰岛素样生长因子水平升高如IGF-Ⅱ（间质或其他胰腺外肿瘤和长时间饥饿）。

2. 餐后低血糖（反应性低血糖）：胃手术后或儿童先天性酶缺乏。

临床特征

低血糖症状可分为自主神经系统症状（肾上腺源性的：心悸、震颤、焦虑；胆碱能源性的：大汗、饥饿和感觉异常）和神经低血糖症状（行为改变、精神错乱、疲劳、癫痫发作、意识丧失，如果低血糖严重并持续时间较长可导致死亡）。体格检查可发现心动过速、收缩压升高、皮肤苍白和大汗。

低血糖反复发作将从自主神经系统症状发作和机体对低血糖的调节反应转变为低血糖意识障碍。这种情况下，低血糖的首发表现为神经低血糖症状，可将患者置于不能自救的危险。

诊断

判断低血糖的发生机制对选择治疗方案防止低血糖再发是非常重要的（图25-1）。首要的处理是要怀疑患者是否发作低血糖。无论如何，症状发作时应先抽血，在使用葡萄糖前都应留下血糖记录。如果血糖水平低而原因未明，在血糖水平较低时应抽血行其他检查。这些检查应包括胰岛素、C肽、磺脲类药物浓度、皮质醇和乙醇水平。如果缺乏自发性低血糖的证据，在院外观察期间禁食或不予食物一夜应想到低血糖，行诊断性评估。住院患者在严密的监护下可延长禁食时间（可达72小时），当血浆葡萄糖水平低至2.5mmol/L（45mg/dl）以下和患者出现症状时，试验应终止。

对禁食试验结果的解释见于表25-1。

Rx 治疗

糖尿病患者的低血糖昏迷是可逆的，应在两周内避免再发低血糖症状。

低血糖的急性治疗要求立即口服葡萄糖或50%葡萄糖25克静脉给予，然后以5%或10%的葡萄糖静脉维持。磺脲类药物导致的低血糖持续时间较长，要求治疗及监测24小时以上。皮下或肌肉注射胰高血糖素用于糖尿病患者。预防再发低血糖要求针对低血糖的原因进行治疗，包括停用或减少导致低血糖的药物，激素缺乏的替代治疗、

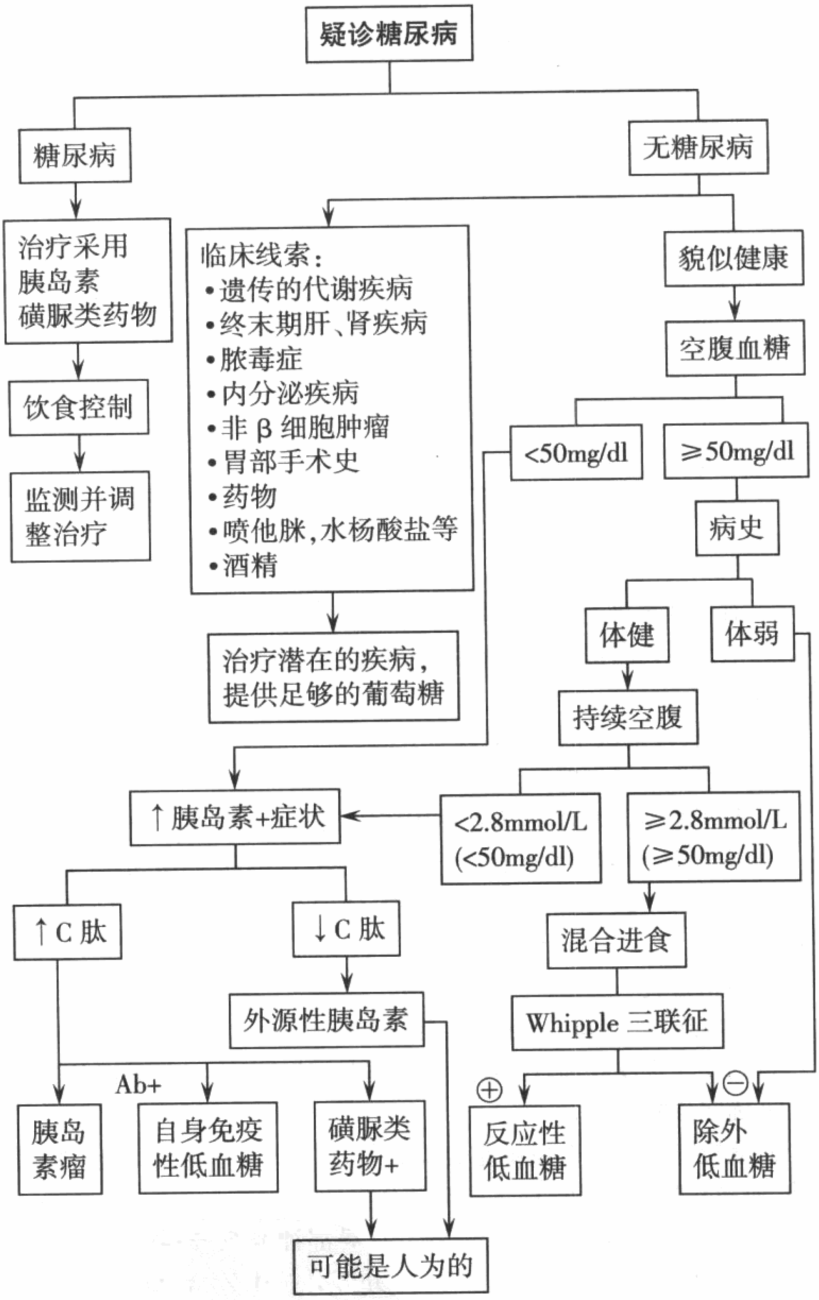


图 25-1 基于病史和症状或者低血浆血糖浓度或者两者均存在而怀疑低血糖患者的诊断

临床疾病的治疗，胰岛素瘤或其他肿瘤的外科治疗。其他治疗包括饮食调节，避免禁食或经常少量进食。

表 25-1 低血糖的诊断标准

诊断	血糖 mmol/L (mg/dl)	胰岛素 μU/ml	C-肽 pmol/L	前胰岛素 pmol/L	尿或血硫脲类药物浓度
非低血糖	≥2.2(≥40)	<6	<200	<5	无
胰岛素瘤	≤2.5(≤45)	≥6	≥200	≥5	无
胰岛素过量	≤2.5(≤45)	≥6[a]	<200	<5	无
磺脲类药物	≤2.5(≤45)	≥6	≥200	≥5	有
非糖尿病所致	≤2.5(≤45)	<6	<200	<5	无

[a] 通常很高

26 急性传染病

概述

• 对急性感染的发热患者，为了改善预后，必须对其现状进行合理评估和治疗。内科医生应快速评估患者的一般状况并主观判断来区别感染或中毒。

• 病史：内科医生应评估以下方面：

症状发作和持续时间，病情的变化及进展速度

患者因素(如酒精成瘾，静脉使用药物)和合并症情况(如无脾，糖尿病)

有侵入感染的潜在病灶：(如上呼吸道感染或感冒、创伤、烧伤、假肢)

接触史：(如旅行、饲养宠物、食物、使用药物、与患者接触、月经史或性接触)

• 体格检查

一般状况(如兴奋或嗜睡，生命体征)

特别要注意皮肤和软组织检查，神经系统查体和精神状况的评估

• 确定诊断

血液检查：培养、全血细胞分类计数、电解质、肾功能试验、肝功能试验、血涂片检查、血沉、棕黄层定量分析(buffy coat)。

若可疑脑膜炎，行脑脊液培养。有局部神经系统症状，视乳头水肿，精神异常等应留取标本行血培养，并开始抗生素治疗，行脑影像学检查，然后考虑行 LP。

CT 或 MRI 评估局部脓肿；有指征时对伤口或损伤皮肤行细菌培养；不应因任何检查延迟治疗。

• 治疗

见表 26-1。有指征时可考虑急诊手术。

表 26-1 常见急性传染病

临床表现	可能的病原	治疗	注释
无明确局部原发灶的脓毒症			
革兰阴性菌脓毒症	假单胞菌、肠杆菌	哌拉西林/他唑巴坦(3.75g,q4h)、头孢他定(2g,q8h)联合妥布霉素(5mg/(kg·d))	
革兰阳性菌脓毒症	葡萄球菌、链球菌	万古霉素(1g,q12h) 联合庆大霉素(5mg/(kg·d))	若为β-内酰胺酶敏感菌株,应更换抗生素
无脾患者难以控制的脓毒症	肺炎链球菌、流感(嗜血)杆菌、脑膜炎双球菌	头孢曲松[a](2g,q12h)	若为青霉素敏感株,可选择青霉素
巴贝西虫病	果氏巴贝虫(美国)、β分支(欧洲)	克林霉素(600mg tid)联合奎宁(650mg tid)或阿托伐醌(750mg,q12h)联合阿奇霉素(负荷剂量500mg,250mg/d)	阿托伐醌联合阿奇霉素被证实和克林霉素联合奎宁同样有效,且副作用较少。对混合螺旋体或埃里希(氏)体属的感染可谨慎使用多西环素治疗
原发于皮肤感染的脓毒症			
淤点: 脑膜炎球菌血症	脑(脊)膜炎双球菌	青霉素(4mU q4h)或头孢曲松(2g,q12h)	爆发性脑膜炎球菌血症考虑蛋白C

续表

临床表现	可能的病原	治疗	注释
落基山斑点热	立氏立克次体	多西环素(100mg bid)	若考虑脑膜炎球菌血症和落基山斑点热,使用氯霉素(50～75mg/kg/d,分四次)。内酰胺酶敏感株不必加用多西环素。若为落基山斑点热,多西环素效果较好。
爆发性紫癜	肺炎链球菌,流感(嗜血)杆菌,脑膜炎双球菌	头孢曲松[a](2g,q12h)	若为青霉素敏感株,可使用青霉素
红皮症:中毒性休克综合征	A组链球菌,葡萄球菌	青霉素(2mU q4h)或苯唑西林(2g,q4h)联合克林霉素(600mg,q8h)	应清除感染灶;重症患者应静脉使用免疫球蛋白。免疫球蛋白的剂量尚无明确规定,但中间剂量为2g/kg(在1～5天给予以上总剂量)
原发于软组织感染的败血症			
坏死性筋膜炎	A组链球菌,混合需氧菌或厌氧菌感染	青霉素(2mU q4h)联合克林霉素(600mg,q8h)和庆大霉素(5mg/kg/d)	请外科行紧急评估是重要的
梭状芽胞杆菌肌坏死	梭状芽胞杆菌 产气荚膜杆菌	青霉素(2mU q4h)联合克林霉素(600mg,q8h)	请外科行紧急评估是重要的

续表

临床表现	可能的病原	治疗	注释
神经系统感染			
细菌性脑膜炎	肺炎链球菌，脑膜炎双球菌	头孢曲松[a]（2g，q12h）	若为青霉素敏感株，可使用青霉素。若患者大于 50 岁，加用氨苄西林覆盖李斯特菌属。
			地塞米松（10mg，q6h，连用 4 天）可改善成人患者，伴有脑膜炎（尤其脑膜炎双球菌感染者）和脑脊液混浊，革兰染色阳性，或白细胞>1000/uL。
颅内化脓性感染	葡萄球菌，A 组链球菌，厌氧菌，革兰阴性杆菌	苯唑西林[b]（2g，q4h）联合甲硝唑（500mg tid）联合头孢曲松（2g，q12h）	请外科行紧急评估是重要的
脑脓肿	链球菌，厌氧菌，葡萄球菌	青霉素（4mU q4h）或苯唑西林[b]（2g，q4h）联合甲硝唑（500mg tid）	必要时请外科评估
脑型疟疾	恶性疟原虫	奎宁（650mg tid，使用 3 天）联合四环素（250mg tid，使用 7 天）	禁用糖皮质激素

续表

临床表现	可能的病原	治疗	注释
脊椎硬膜外脓疡	链球菌	苯唑西林[c]（2g，q4h）	必要时请外科评估
局灶性感染			
急性细菌性心内膜炎	金黄色葡萄球菌，β-溶血性链球菌，HACEK组[d]，奈瑟菌属，肺炎链球菌	头孢曲松（2g，q12h）联合万古霉素（1g，q12h）	获得病原学证据后调整治疗。必要时请外科评估

[a] 若为流行性耐药肺炎链球菌，加用万古霉素（1g，q12h）

[b] 若甲氧西林耐药链球菌流行，应将苯唑西林换为万古霉素（1g，q12h）

[c] 若HIV感染的静脉药瘾者被怀疑脊椎硬膜外脓疡，经验性治疗应覆盖革兰阴性菌和甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌

[d] 嗜泡沫嗜血杆菌，副嗜沫嗜血杆菌，副流感嗜血杆菌，放线共生放线杆菌，人心杆菌，侵蚀艾肯菌，金氏杆菌

具体表现(表 26-1)

无明确局部原发灶的脓毒症 无明确的症状和体征,迅速进展为低血压,心动过速,呼吸急促,神志改变,伴或不伴弥散性血管内凝血。

1. 脓毒症休克:原发感染灶不明,有明确的细菌感染和休克证据。

2. 脾切除患者的严重感染

a. 脾切后患者终生重症脓毒症的危险增加,但 50%～70%的感染发生于脾切后的最初 2 年。

b. 肺炎链球菌感染最常见,死亡率最高达 80%。

3. 巴贝西虫病:曾到过疫区,发病前 1～4 周被扁虱叮咬。

a. 无脾且年龄大于 60 岁是严重感染的危险因素。

b. 肩突硬蜱传播果氏巴贝虫,其叮咬也可传播伯氏包柔氏螺旋体(Lyme 病)和马埃里希体。混合感染则更加严重。

c. 欧洲菌株,即 β 变异株,可导致更大范围的疾病爆发。

d. 出现不典型的发热、畏寒、食欲减退、头痛、肌肉痛等症状的患者可进展为溶血、黄疸、肾功能衰竭和呼吸功能衰竭。

4. 其他脓毒症综合征

a. 兔热病(与野兔、扁虱、牛虻有关)和瘟疫(与松鼠、牧羊犬、花栗鼠有关);也包括生物恐怖武器中的 A 类

b. 伤寒或以上脓毒症形式的传染病的死亡率为 0～30%。

原发于皮肤感染的脓毒症

1. 斑丘疹:通常不出现,但可见于脑膜炎球菌败血症和立克次体病的早期。原发的 HIV 感染可出现皮疹;早期识别和治疗可以改善预后。

2. 淤点:

a. 脑膜炎球菌脓毒症:小儿最易患病;常在学校和军营里爆发

头痛,恶心,肌痛,神志改变,假性脑膜炎

淤点首先出现在脚踝、手腕、腋窝和粘膜表面,然后发展为紫癜和弥散性血管内凝血。

不伴脑膜炎但有斑丘疹、低血压、白细胞计数正常或降低的患者死亡率超过 90%。

b. 落基山斑疹热:有被蜱/螨叮咬、旅行或外出活动的病史

头痛、不适、肌痛、恶心、呕吐、食欲减退。

3 天后,白色斑疹出血,首先出现在手腕、脚踝,然后蔓延到腿和躯干,最后是手掌和足底。

进展性出现低血压、非心源性肺水肿、精神混乱、嗜睡、脑膜刺激征、昏迷。

c. 爆发性紫癜：弥散性血管内凝血的皮肤表现，大片淤斑和大出血疱，伴有充血性心功能衰竭，脓毒症休克，急性肾功能衰竭，酸中毒。

3. 坏疽性深部脓疱病：因铜绿假单胞菌或嗜水气单胞菌所致的脓毒性休克出现囊泡出血、中心坏死和溃疡形成。

4. 其他伴随皮疹的急性传染病

a. 创伤弧菌及其他非典型霍乱弧菌：进食污染壳类水生动物后产生的菌血症及败血症，经常发生于有肝脏基础疾患的宿主。皮肤表现包括：下肢大疱性或出血性损害。

b. 犬咬感染噬碳酸菌：脾切除术后病人，特别是犬类咬伤后的感染性休克表现：皮疹，多形红斑，外周紫绀，淤点。

5. 红皮症：弥漫晒伤样皮疹，1～2 周后脱皮；低血压；多器官功能衰竭(可能发生于低血压之前)。

a. 金黄色葡萄球菌感染所致中毒性休克综合征(TSS)：经常没有原发局灶性感染，致病菌可定植于阴道或术后伤口。致死率 5%～15%。

b. 链球菌感染所致中毒性休克综合征(TSS)：少见脱皮，致死率 30%～70%。

原发于软组织或肌肉组织的脓毒症

1. 坏死性筋膜炎

a. 可以发生于微小损伤处、手术后切口处、水痘处。

b. 危险因素：外周血管性疾病，Ⅳ类药物的使用，在软组织感染处使用非甾体抗炎药。

c. 与疼痛、发热、毒性比起来菌血症、低血压和体征就显得微不足道了，感染区域出现红、肿、热，压痛明显。

d. 进展可形成大疱、坏死，由于损伤了外周神经，疼痛的消退实际上是病情恶化的征兆。

e. 致死率：不做手术死亡率 100%，70%发生中毒性休克综合征(TSS)，总体死亡率 30%。

2. 气性坏疽

a. 继发于外伤、外科手术或自发形成(伴梭状芽胞杆菌感染和潜在的恶性肿瘤)

b. 大块组织坏疽，可出现中毒症状，休克，数小时内死亡。

c. 疼痛和中毒症状突出于体格检查所见。患者神志淡漠，心动过速，呼吸急促，伴有濒死感。

d. 皮肤上出现花斑状或青铜色改变或大疱样损害；引流液量大或有甜味；可及捻发音。

e. 死亡率：12%(肢端肌坏疽)到 63%～65%(躯干或自发性肌

坏疽）

伴或不伴脓毒症休克的神经系统感染

1. 细菌性脑膜炎

a. 在 1/2 到 1/3 的患者中可见典型的三联征，表现为头痛、假性脑（脊）膜炎和发烧。

b. 50%～60%的患者血培养为阳性。

c. 死亡率与昏迷、呼吸窘迫、休克、CSF 蛋白质大于 2.5g/L，外周血白细胞计数小于 5.000/μl，血浆钠水平小于 135mmol/L 相关。

2. 脑脓肿

a. 常无全身性体征，可有占位性病变。

b. 头痛、局灶性神经系统体征、视乳头水肿。

c. 来自邻近局灶性或血源性感染（如：心内膜炎）。

3. 脊椎硬膜外脓肿

a. 危险因素：糖尿病、静脉使用违禁药物、长期饮酒、脊髓创伤或手术、硬膜外麻醉。

b. 胸腰段脊柱是最常见的部位。

c. 背痛、神经系统缺陷、发热、血沉加快和白细胞计数升高。

暴发性脑脓肿的局灶综合征

1. 硬脑膜的真菌感染

a. 危险因素：糖尿病、恶性肿瘤

b. 发热、鼻窦钝痛、复视、意识状态下降、球结膜水肿、突眼、中线硬腭的病变。

2. 急性细菌性心内膜炎

a. 危险因素：恶性肿瘤、糖尿病、静脉使用违禁药物、慢性酒精中毒。

b. 发病迅速、多变性的杂音、充血性心力衰竭。

c. 瓣膜迅速损伤、肺水肿、低血压、心肌脓肿、传导异常和心律失常、大量脆性的赘生物、大动脉栓子组织脱落引起的梗死。

3. 吸入性炭疽热：由炭疽杆菌引起，是 A 类生物恐怖战剂。

a. 全身不适、发热、咳嗽、恶心、出汗、气短、头痛。

b. CXR：纵隔增宽、肺部浸润、胸膜渗出。

27　肿瘤学急症

肿瘤学急症主要分为三类：肿瘤扩散造成的损害、肿瘤产物代谢和激素的损害、治疗的并发症。

结构性/阻塞性肿瘤学急症

最常见的问题：上腔静脉综合征、心包积液/填塞、脊髓受压；抽搐（第185章）和/或颅内压增高；肠道、尿路、胆道的梗阻。最后的三种疾患此处不讨论，见哈氏内科学（HPIM-16）第88章。

上腔静脉综合征 上腔静脉阻塞将减少来自头部、颈部、上肢的静脉回流。约85%的病例是由肺癌导致的，也可以由于淋巴瘤和中心静脉导管的血栓形成所致。患者常表现为面部肿胀、呼吸困难和咳嗽。严重病例，纵隔肿块性病变会导致气管梗阻。体检中可以发现颈静脉怒张及胸前静脉侧支循环，CXR表现上纵隔增宽，25%的患者存在右侧的胸膜渗出。

Rx 治疗

放疗是非小细胞肺癌的首选治疗，放疗和化疗联合使用对小细胞肺癌和淋巴瘤有效，10%～30%的患者可复发，但是可以使用静脉支架做姑息治疗。导致本综合征的，中心静脉插管被凝固时应拔出导管，应开始抗凝治疗，使用华法林1mg/d可防止血液凝固。

心包积液/填塞 心包渗出液的集聚可以损害心脏的充盈度并且使心排出量下降。最常见于肺癌和乳腺癌、白血病、淋巴瘤的患者；心包填塞也是纵隔放疗晚期的并发症。常见症状是：呼吸困难、咳嗽、胸痛、端坐呼吸和肌无力。常见体征有胸膜渗出、窦性心动过速、颈静脉怒张、肝肿大、紫绀。恶性疾患的奇脉、心音减弱、交替脉、和心包摩擦音比良性的心包疾病较少。超声心动图可以确诊。心包穿刺液常为浆液性或血性渗出物，细胞学检查常可见恶性细胞。

Rx 治疗

在进行外科手术前，心包引流是救命的措施。

脊髓受压 原发脊髓肿瘤极少见，脊髓受压多见是由于脊椎肿瘤的硬膜外转移压迫所导致的，特别是前列腺癌、肺癌、乳腺癌、淋巴瘤和原发骨髓瘤。患者出现背痛、卧位时加重，局部压痛，大小便失禁。体检可发现患者躯干有病变水平线以下感觉降退，被称作感觉平面，它常位于受压部位下方的1～2个锥体水平。常见小腿无力、痉挛和反射亢进，同时患者Babinski征阳性。脊髓平片可以观察到椎弓根侵蚀（winking owl征），溶解性或硬化性椎体病变，和椎体压缩。单纯性椎体压缩不是肿瘤的可靠的指征，它可以见于很多疾病，如骨质疏松症。MRI可以显示全部脊髓和肿瘤侵犯的特定范围。

治疗

在75%的确诊而可以活动的患者，应用放疗联合地塞米松4mgIV/PO，q4h，可以终止和逆转症状。仅有10%的脊髓肿瘤患者在恢复运动能力后出现截瘫。

副癌综合征急症

大多数的副癌综合征起病隐匿(80章)。其急症是高钙血症、抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH)、肾上腺功能低下。

高钙血症 是最常见的副癌综合征，约占肿瘤患者的10%，特别是发生在肺癌、乳腺癌、头部和颈部肿瘤、肾癌和骨髓瘤。通常的机制是甲状旁腺相关蛋白所致的骨骼重吸收。在肿瘤受累的骨骼IL-1、IL-6、TNF、变异的生长因子β，具有局部的作用。患者常表现为非特异性症状：疲乏无力、食欲减退、便秘、肌无力。在任何血钙水平的患者恶性肿瘤所致的低白蛋白血症均可至症状恶化，由于更多的钙呈游离状态，而不是呈结合状态。

治疗

大量补充生理盐水、予抗重吸收物质(氨羟二磷酸二钠60～90mg，IV，4h或zoledronate 4～8mg，IV)及糖皮质激素通常在1～3天内可明显的降低血钙水平。治疗作用可持续几周，本身的恶性肿瘤治疗也是很重要的。

抗利尿激素分泌不当综合征 本症是由一些肿瘤产生的精氨酸抗利尿激素的活性作用所致(特别是小细胞肺癌)。SIADH的特点：低钠血症、尿浓缩功能异常、在容量正常的情况下的尿钠增高。大多数的SIADH是没有症状的，当血浆钠水平下降至小于115meq/L，患者出现食欲减退、精神淡漠、嗜睡、易怒、意识错乱、肌无力和人格的改变。

治疗

适当限制水摄入，地美环素(150～300mg，PO tid or qid)可抑制抗利尿激素在肾小管的作用，但是起效较慢(1周)。原发恶性肿瘤的治疗也是很重要的。如果血钠低于115meq/L时，患者出现神志变化，输入生理盐水以及使用呋塞米可加快自由水的排出，而使症状迅速改善。血钠升高速度不超过0.5～1mmol/(L·h)。

肾上腺功能减退 本症最常见的两大原因是肿瘤的肾上腺浸润和

出血的损害。恶心、呕吐、食欲减退和体位性低血压等症状是由于癌症的进展或治疗的副作用。某些治疗(如酮康唑,氨鲁米特)可以直接干预肾上腺的类固醇激素合成。

Rx 治疗

紧急处理是,氢化可的松 100mg 静脉推注,随后 10mg/h 持续静点。在非急症但是应激的情况下,首剂给氢化可的松 100～200mg 口服,逐渐减至 15～37.5mg/d 维持量。如有高钾血症需要用氟氢可的松(0.1mg/d)。

治疗的并发症

治疗的并发症可在治疗后立即发生或数年后发生。毒性症状可能是由于治疗肿瘤的药物或肿瘤对治疗的反应(如:空腔脏器的穿孔或代谢并发症如肿瘤溶解综合征)。有几种紧急的治疗并发症,本章讨论发热和中性粒细胞减少症和肿瘤溶解综合征;其他在 HPIM-16 第 88 章中讨论。

发热和中性粒细胞减少症 许多癌症病人使用具有骨髓毒性的药物治疗。如外周血的粒细胞小于 1000/μl,感染的危险将明显的增加(48 例感染/100 例)。中性粒细胞减少症的患者如发热(>38 度)需进行体格检查,应特别注意皮肤损害、粘膜、静脉导管部位和肛门周围。从不同部位提取两份血培养,并且行胸片检查,并且根据病史和体检,再决定做其他检查。应采集任何体腔积液,对尿液和/或体液应进行显微镜下检查,寻找感染证据。

Rx 治疗

在采集培养标本后,所有的患者都应给予广谱的抗生素的治疗(如 ceftazidime 1g,q8h)。如果发现明确的感染的部位,抗生素的选择应覆盖导致感染的病原体,一般治疗选择一种或几种抗生素覆盖 G^+ 和 G^- 菌。如果发热缓解,治疗应持续到中性粒细胞和白细胞减少恢复正常。如果患者持续发热并且中性粒细胞减少持续大于 7 天,应将两性霉素 B 加用到抗生素治疗方案中。

肿瘤溶解综合征 快速生长的肿瘤经有效的化疗治疗后,肿瘤细胞迅速破坏导致核酸核崩解产物(主要是尿酸)、钾、磷酸盐、和乳酸大量释放。磷酸盐的升高可以导致低钙血症。尿酸的增加,特别是在酸中毒时,可以沉积在肾小管,导致肾衰竭。肾衰竭可以加剧高钾血症。

治疗

预防是最好的方法。在开始化疗以前，每天用补充3L生理盐水水化治疗，用碳酸氢钠治疗使尿的pH值大于7，使用别嘌呤醇300mg/(m^2·d)。一旦开始化疗，每6小时监测血浆电解质。如果24小时以后尿酸(大于8mg/dl)和血浆肌酐(大于1.6mg/dl)升高，使用(重组尿酸盐氧化酶0.2mg/kg)，每天静脉注射，可以降低尿酸水平，如果血清钾大于6.0mmol/L并存在肾功能衰竭，应进行血液透析治疗。维持血钙正常水平。

28 过敏反应

定义

接触抗原后导致的危及生命的全身性过敏反应可以在接触过敏源的几分钟内出现。表现包括：呼吸困难、瘙痒、风疹、粘液膜肿胀、胃肠道症状(包括恶心、呕吐、疼痛、腹泻)，和血管塌陷。事实上一些抗原可以激动过敏反应，但是更普遍的是：抗血清激素，花粉的榨出物，膜翅目昆虫毒液，食物的蛋白，药物(特别是抗生素)和某些用于诊断的药剂。遗传性过敏症不像来自青霉素和毒液释放导致的过敏反应是可以预知的。输血的过敏反应在第5章讲述。

临床表现

出现的时间是多变的，但是症状常常在接触抗原的数秒到数分钟之间出现：

- 呼吸道：粘液膜的水肿，嘶哑，尖锐，喘息。
- 心血管系统：心动过速、低血压。
- 皮肤：瘙痒、风疹、血管水肿。

诊断

拥有暴露于过敏源中的病史及随后出现的典型的复杂的症状。

治疗

轻微的症状如：瘙痒、荨麻疹，可以被1∶1000的肾上腺素溶液0.2～0.5ml所控制，如果有必要可在间隔20分钟后重复。

静脉注射是应该使用的，低血压应使用1∶10 000肾上腺素溶液间隔5～10分钟给予2.5ml。如果出现难治性低血压，予以扩容：如盐

水和升压药物，如：多巴胺。

肾上腺素提供α、β肾上腺素受体激活作用，导致血管受损和支气管平滑肌舒张。在有过敏反应危险的患者使用β受体阻滞剂是不当的。

以下是必须要使用的：

• 抗组胺剂如苯海拉明 50 到 100mg 静脉或肌注。

• 氨茶碱 0.25～0.5g 静脉缓解支气管痉挛。

• 吸氧。

• 糖（肾上腺）皮质激素静脉使用，对急性症状没有明确帮助，但是可以帮助持久控制低血压和支气管痉挛。

预防

如果可能的话，应避免接触抗原，如果有必要可进行皮肤试验和对青霉素和昆虫毒液的脱敏治疗。个别的应戴上信息手镯，直接使用肾上腺素治疗。

29 叮咬、毒液、刺痛和海洋中的中毒以及哺乳动物的叮咬

哺乳动物咬伤

在美国每年有大于 4 百万的动物叮咬伤发生。

狗咬伤

流行病学 在哺乳动物咬伤中，80%的伤害是由狗造成的，15%～20%的伤害来自于感染。

病因学 （见表 29-1）除了细菌感染以外，狗咬伤可以导致狂犬病（112 章）、破伤风（100 章）、土波菌病（99 章）。

临床特点

• 疼痛、蜂窝组织炎、化脓性感染，恶臭可以在咬伤后 8～24 小时出现。

• 感染常常是局部的，但是系统的扩散是可以出现的（菌血症、心内膜炎、脑脓肿）。

• 狗咬二氧化碳嗜纤维菌感染可以出现脓毒败血症、DIC 和肾衰竭，特别是脾切除、肝功能障碍和其他免疫功能受损的患者。

表 29-1 动物咬伤的伤口感染的处理

咬伤的种类	常见的病原体	选择的抗生素	青霉素过敏患者的选择	最近没有感染伤口的预防	其他需要考虑的
狗	金黄色葡萄球菌、链球菌、巴斯德菌、厌氧菌、嗜二氧化碳菌	阿莫西林/克拉维酸(250～500mg,PO tid)氨比西林/舒巴坦(1.5～3.0g,IV,q6h)	氯林肯霉素 150～300mg,PO,qid)加上 TMP-SMX(一倍的剂量 bid)或者环丙沙星(500mg,PO,bid)	有时	狂犬病的预防
猫	出血败血性巴斯德(氏)菌、金黄色葡萄球菌、链球菌、厌氧菌	阿莫西林/克拉维酸或者氨比西林/舒巴坦与狗的剂量相同	氯林肯霉素加上 TMP-SMX 或者氟喹诺酮	经常的	狂犬病的预防、小心的评价关节和骨骼的渗透
人类 闭合的咬伤	草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌、链球菌、厌氧菌、流感(嗜血)杆菌	阿莫西林/克拉维酸氨比西林/舒巴坦,与狗咬伤一样	红霉素、氟喹诺酮	始终的	无
人类 手指人咬伤	与闭合的咬伤一样加上埃肯菌	阿莫西林/舒巴坦,与狗咬伤一样	头孢西丁(1.5g,IV,q6h)	始终的	检查肌腱、神经、关节

续表

咬伤的种类	常见的病原体	选择的抗生素	青霉素过敏患者的选择	最近没有感染伤口的预防	其他需要考虑的
猴子	与人类咬伤一样	与人类咬伤一样	与人类咬伤一样	始终的	在猕猴咬伤使用阿昔洛韦预防B病毒
蛇	铜绿假单胞菌、变形菌、脆弱类杆菌、梭状芽胞杆菌	头孢曲松(1～2g，IV，q12～24h)或者氨比西林/舒巴坦与狗咬伤一样	氯林肯霉素加上TMP-SMX或者氟喹诺酮	有时，特别是毒蛇的咬伤	毒蛇咬伤后使用抗蛇毒血清
啮齿动物	念珠状链杆菌、细螺旋体、出血败血性巴斯德(氏)菌	青霉素VK(500mg，PO，bid)	多西环素	有时	无

猫咬伤

流行病学 大于50%的病例，感染出现在被猫狭窄、锋利的牙齿咬伤的深部的组织。相对狗咬伤而言猫咬伤更容易出现关节炎和骨髓炎。

病因学 虽然 pasteurella multocida 是最主要的病原体，但是感染的病原体常常是复杂的。猫咬伤可以导致狂犬病和破伤风。通过猫的咬伤和抓伤可以传播 Bartonrlla hensela 导致猫抓热，传播 Francisella tularensis 导致土波菌病(99章)。

临床特点 *P multocida* 可以导致疾病快速的发展，炎症性疼痛在咬伤后的几个小时就可以出现，同时还会出现化脓性改变或者血清学的变化。传播也将出现。

其他非人类哺乳动物咬伤

• 咬伤的感染来自于口腔的菌群。来自于东半球的猴子可以传播B型疱疹病毒(猿猴疱疹病毒)，它可以导致中枢神经感染并具有很高的死亡率。

• 捕捉小的啮齿动物和其他动物可以传染由 *Streptobacillus moniliformis*(在美国)或者 *Spirillumminor*(在亚洲)导致的鼠咬热。感染 *S moniliformis* 在咬伤后3～10天出现发热、寒颤、肌痛、头痛和游走性关节痛，这些症状会伴随着斑丘疹而存在。并发症包括转移的脓肿、心内膜炎、脑膜炎、或者肺炎。诊断可以通过培养基的培养和血清学的检查得出。感染 *S moniliformis* 在咬伤1～4周后导致局部的炎症、疼痛和局部淋巴结肿大，逐步发展到系统性疾病。诊断可以通过显微镜下检查螺旋菌而得出。

人类咬伤

人类咬伤导致的感染比动物咬伤导致的感染更常见。现实中的咬伤可以导致牙齿的损伤。当一个人的拳头攻击到另一个人的牙齿的时候会造成握拳的损伤。这些损伤均可以导致严重的感染。

病因学 见表29-1。

Rx 治疗

• 损伤的处理：咬伤导致的损伤是否需要闭合伤口的处理是存在争议的。在彻底的清洁伤口以后，面部的伤口由于美容的原因常常需要缝合治疗，并且由于面部存在丰富的血液供应致使感染的危险性大大减低。在身体的其他部位的损伤，一些理论认为不要试图第一时间

去闭合伤口，更好的方法是进行大量的冲洗，彻底的清创、清除外源的物体，使伤口的边缘相互接近。延迟第一时间闭合伤口可以使感染的高峰期顺利通过。

• 抗生素的治疗：见表 29-1。

• 破伤风：在 5 年内没有进行破伤风免疫增强治疗的应该给予破伤风免疫增强治疗，在以前没有接受过破伤风免疫增强治疗的应该给予破伤风免疫球蛋白治疗。

毒蛇咬伤

病因学和流行病学 在世界范围内，每年至少有 30 000～40 000 的人被毒蛇咬伤，大多数是发生在温带和热带地区。在美国接受抗毒治疗的受害者中总的死亡率小于 1%。在美国的东部和西部大多数由于蛇咬伤导致的死亡是由有菱形斑纹的响尾蛇(diamondback rattlesnakes)造成的。蛇的毒液是由复杂的复合的酶和其他物质组成的，可导致血管渗出、出血、组织坏死，并具有神经毒性，还可影响一系列血凝过程。

Rx 治疗

野外处理

• 使明确的患者得到及时地照顾。

• 保持患者静止使毒素的扩散减到最低。

• 如果患者在中毒 60 分钟后接受医疗处理，在伤口周围造成淋巴管阻塞、限制毒液扩散的压缩带将被松开以保证血液的流通。

• 在咬伤的远端心脏的水平固定夹板。

• 避免切开咬伤的伤口、冷却、患者饮用酒精型饮料和电击。

医院的处理

• 检测生命体征、心律和闭合氧饱和度。

• 每 15 分钟纪录红斑和肿胀的水平和肢体周围的变化，直至肿胀达到稳定水平。

• 在液体复苏的最初使用晶体液治疗(生理盐水或者林格(氏)乳酸盐)。如果低血压持续存在可以使用 5%的白蛋白和血管升压类药物。

• 最初无论症状如何在已知的毒蛇咬伤的毒素中寻找适当的、特效的抗毒素。在美国全天都可以在 University of Arizona Poison and Drug Information Center 获得帮助(520-626-6016)。

1. 快速的病情的进展、严重的局部的症状或出现全身性的中毒表

现(症状和体征或者实验室检查的异常)都是使用静脉抗毒素的指征。

2. 大多数的抗毒血清来自马,具有过敏反应、类过敏反应、或者迟发的高敏反应的危险。在美国,最新的抗毒血清选自少量多次被蝰蛇咬伤的血清而减少过敏的危险性。

3. 患者在接受治疗之前应静脉使用抗组胺药物(如苯海拉明 1mg/kg 到最大剂量 100mg;加上西米替丁 5～10mg 到最大剂量 300mg)并且使用晶体类液体扩充血容量。肾上腺素应该在随时可以利用的地方。抗毒血清应在内科医生在场的情况下稀释、缓慢使用,以应对突发事件。

• 只有在可以使用抗毒血清治疗的情况下可以抬高患者的患肢。

• 进行新的破伤风的免疫治疗。

• 中毒的患者至少在医院观察 24 小时。被称作"干性"咬伤的患者至少需要在医院观察 8 小时,因为常常存在症状的延迟。

海洋性生物导致的中毒

无脊椎动物

损伤来自于水螅体的刺细胞,珊瑚,水母,葡萄牙军舰,和海葵,它们导致相似的临床症状但是具有明显不同的严重性。

临床特点 疼痛(刺痛、灼痛、搏动的)、瘙痒、和感觉异常在咬伤后发展迅速。应该描述患者的神经系统的、消化系统的、肾脏的、心血管系统的、呼吸系统的、风湿的和眼部的症状。

Rx 治疗

• 立即使用醋清洁皮肤(5%的醋酸)或者使用酒精擦洗(40%～70%的异丙醇)。烘烤的苏打、未熟透的肉的软化剂(木瓜蛋白酶)或者柠檬、酸柚的汁液可能是有效的。

• 切除局部的皮肤可能有帮助取出刺细胞。

• 清洗皮肤、局部的麻醉、抗组胺药物的使用、和类固醇洗液的使用可能是有帮助的。

• 麻醉药物可能对持久地控制疼痛有帮助。

• 肌肉的痉挛表明需要使用 10%的葡萄糖酸钙(5～10ml)静脉治疗或者安定(2～5mg 直至需要用量)。

脊椎动物

海洋中的脊椎动物包括:黄鳝、鲉、鲶鱼是有能力使人类中毒的。

临床特点

• 立即出现的剧烈的疼痛可以持续 48 小时。

• 全身症状包括：虚弱、发汗、恶心、呕吐、腹泻、言语节律异常、晕厥、低血压、肌肉痉挛、麻痹。致死的病例是少见的。

• 黄鳍的损伤可以导致局部缺血和愈合的延迟。

• 石鱼的咬伤是海洋中脊椎动物导致中毒中最严重的，可以威胁到生命。

Rx 治疗

• 将受伤的部分立即浸泡在不烫的温水(45℃)中 30～90 分钟。

• 观察、清创、和有力地冲洗伤口。

• 在 stonefish 和鲉的中毒的情况下可以使用抗毒血清。

• 使伤口进行二期愈合或者延迟伤口的一期愈合。

• 使用新的破伤风免疫治疗。

• 在严重的损伤和免疫妥协的宿主的中毒，应经验性使用覆盖金黄色葡萄球菌和链球菌的抗生素治疗。

海洋性中毒

鱼肉中毒

在美国的鱼肉中毒常常是非细菌性的鱼肉中毒。热带和亚热带珊瑚礁的鱼群常常是中毒的来源，75％的病例包括梭鱼类、棘鬣鱼、jack、鼻鲈。毒素可以不产生表现或者在品尝鱼的情况下被热、冷、冷冻干燥和胃酸所抵抗。

临床特点　大多数的患者在食入污染的鱼 3～6 小时出现腹泻、呕吐和腹痛的表现，在 12 小时内出现多种的表现，包括：神经系统体征(感觉异常、无力、肌束震颤、共济失调)，斑丘疹和水泡疹和血流动力学的不稳定。特异病征性的症状——冷热感觉的颠倒——将在 3～5 天中出现并且可能持续几个月。死亡是少见的。通过临床的特点作出诊断。

Rx 治疗

治疗是在症状的基础上的对症治疗。冷浴、安他乐(25mg，PO，q6～8h)或者阿米替林(25mg，PO，bid)可能会改善瘙痒和感觉迟钝。在恢复期间的患者应避免食用鱼、贝壳类动物、鱼油，鱼和鱼的外壳的调味品，酒精、坚果和坚果类的油质品。

麻痹性贝类中毒

麻痹性贝类中毒是由食入污染的蛤肉、牡蛎、扇贝、蛤贝和其他种类的聚集的、热和酸稳定的化学的毒素所导致的。患者出现口腔感觉异常，在食入贝壳类动物的几分钟至数小时逐步发展到颈部和肢体远端的麻木。松弛性麻痹和呼吸功能不足可能出现在 2～12 小时。治疗以支持治疗为主。如果患者在食入毒物数小时之内，洗胃和 2%的碳酸氢钠的灌洗胃可能是有帮助的。在至少 24 小时以内患者应该被监护有无呼吸肌麻痹。

鲭

病因学和临床特点　鲭的中毒是一种组胺类的中毒，由于不适当的保存和冷藏鲭鱼（如：鲔鱼、鲭（鱼）、竹刀鱼、颌针鱼、刺鲅、飞鱼类和鲣）；中毒也可以出现在非鲭类的鱼，包括沙丁鱼和鲱鱼。在食入 15～90 分钟内，患者出现面红、瘙痒或者荨麻疹、支气管痉挛的表现，消化道症状，心动过速和低血压的表现。症状一般在 8～12h 内消退。

Rx 治疗

治疗一般使用抗组胺类药物（H1 或者 H2）。

幽灵藻中毒

病因学和临床表现　幽灵藻，一种生活在马里兰水域中的一种藻类，它释放的神经毒素可以在数分钟内杀死鱼类。在人类接触到幽灵藻可以导致由美国疾病控制中心定义的两种中的任意一种症状和体征的综合征：(1)记忆丧失或者混乱或者在接触到被污染的水皮肤灼伤。(2)符合以下的至少三项：头痛、皮疹、眼睛刺激、上呼吸道刺激、肌肉痉挛和消化道症状。神经认知的缺失将在脱离致病源 3～6 月内逐步好转。

Rx 治疗

考来烯胺（8 盎司中融入 1 勺每天 4 次）和氧化镁（1 茶匙每天 1 次）的牛奶使用 2 周可以使一部分的患者好转。

节肢动物的咬伤或者叮伤

蜘蛛的咬伤

棕色隐遁蜘蛛的咬伤　在棕色隐遁蜘蛛（brown recluse）咬伤后出

现严重的皮肤和 SC 组织的坏死。这种蜘蛛体长 7～15mm，具有 2～4cm 的腿距，在它的背部有像小提琴形状的黑色斑点。蜘蛛寻找黑暗和安静的地点，只有在它感到危险或者吐丝器对抗皮肤的时候它才咬人。毒液中所具有酶可以导致坏死和溶血。

临床特点

• 在咬伤和叮伤的最初是不痛的，但是在咬伤后的数小时出现疼痛、瘙痒、和硬结，在局部组织出现坏死和红斑。

• 在咬伤后的 3 天内可能出现发热等非特异性症状。

• 局部的典型的损伤将在 2～3 内消散，但是严重的病例可能遗留大的溃疡和数月至数年才能愈合的凹陷瘢痕。由于溶血和肾功能衰竭导致的死亡少见。

Rx 治疗

• 伤口的护理，冷敷的应用，抬高并松弛固定受伤的肢体，镇痛药物、抗组胺药物、抗生素的使用和破伤风的预防均应该按规定进行。

• 氨苯砜在 48～72 小时内使用(50～100mg，PO，bid 在 G6PD 缺乏除外以后)可能会中止组织坏死的进展。

黑寡妇蜘蛛的咬伤 病因学和临床特征 黑寡妇蜘蛛在美国除 Alaska 以外的各个州均被发现，但是以东南部数量最多。它具有 1cm 以上的体长和 5cm 的腿间距，并具有光亮的黑色外表，在它的腹部的腹侧面有红色的沙漏标志。雌性的黑寡妇蜘蛛可以产生一种神经毒性物质，它与神经进行不可逆的结合，导致乙酰胆碱和其他在神经前突触末端的神经递质的释放和耗竭。在 30～60 分钟内，绞痛可以从咬伤处扩散到肢体的远端和躯干。腹部的末端的肌肉强直疼痛类似于腹膜炎的表现，但腹部没有明显的触痛。其他的特点包括：流涎、多汗、呕吐、高血压、心动过速和多种的神经系统体征。可能会出现呼吸停止、脑出血或者心功能衰竭。

Rx 治疗

治疗包括局部伤口的清理，冰袋包裹伤口以防止毒素的蔓延和破伤风的预防。应该给予患者止痛剂、镇静剂及其他支持的照顾。马的抗毒血清是应该使用的，快速静脉注射 1～2 小瓶可以缓解疼痛和挽救生命。然而，在严重的病例，包括：呼吸停止、难治性高血压、癫痫或者妊娠，因为过敏和血清病的危险应该暂缓使用抗毒血清。

蝎子的叮伤

病因学和临床特征　在美国的各种的蝎子的毒中，只有树皮蝎的毒(Centruroides sculpturatus 或者 C. exilicauda)是可能致命的。树皮蝎的身体为棕黄色，约 7cm 长，分布在美国东南部和墨西哥北部。其神经毒素可导致钠通道开放和反复出现的神经元炎。叮伤后可以不出现肿胀，但是疼痛、感觉过敏和感觉异常很明显。颅神经的功能紊乱和骨骼肌的兴奋性增高将在几小时内呈现。症状包括：坐立不安、视野模糊、眼球的不正常的运动、大量的流涎、言语不清、大汗、恶心和呕吐。并发症包括：心动过速、心律不齐、高血压、高热、横纹肌溶解和酸中毒。虽然感觉的异常可以持续数周，但是症状的峰值出现在 5 小时左右，并在 1～2 天内消退。

Rx 治疗

包括加压包扎和冷敷在内的积极治疗可以减少毒素的扩散。持续的静脉使用咪达唑仑可能是需要的，以便防止精神激动和不自主的肌肉运动。关于蝎子的抗毒血清的益处在可控制的实验中尚未证实。

膜翅目昆虫的叮伤

膜翅目昆虫包括：apids(蜜蜂和大黄蜂)，黄蜂科之蜂(wasps、雀蜂、和 yellow jackets)和蚂蚁。在美国每年因为膜翅目昆虫叮伤大概有 50 个死亡病例，大多数均是由于毒素的过敏反应所致。

临床特点

- 蜜蜂只能叮咬一次，而其他的蜂种、黄蜂科之蜂和蚂蚁可以进行连续的数次叮咬。
- 没有并发症的叮咬可以导致疼痛、发炎和红肿的反应、局部的水肿，症状将在几小时内消失。
- 多次叮咬可以导致呕吐、腹泻、全身的水肿、呼吸困难、低血压、横纹肌溶解、肾功能衰竭，甚至死亡。
- 大的局部的反应进展超过 1～2 天和出现相似蜂窝组织炎是少见的，主要是存在超敏反应。
- 在美国，0.4%～4%的人在昆虫叮咬后表现为速发性超敏反应，严重的症状一般出现在叮伤后的 10 分钟以内。包括：上呼吸道水肿、支气管痉挛、低血压、休克和死亡。

℞ 治疗

• 当叮咬物嵌入皮肤组织中，要想方设法立即将叮咬物取出。

• 清洗叮伤的部位，冷敷，抬高叮伤的部位，给予镇痛治疗，口服抗组胺类药物，局部使用炉甘石洗剂可以缓解症状。

• 大的局部的反应可以口服糖皮质激素治疗。

• 对于过敏反应可以使用氢氯化物肾上腺素治疗(0.3～0.5ml在1∶1000的溶液，需要时，皮下给药，q20～30分钟)，对于严重的休克需要使用肾上腺素治疗(2～5ml在1∶1000的溶液，通过缓慢的静脉注射)。患者应该被继续观察24小时以避免复发的危险。

• 患者具有昆虫叮伤的导致过敏的病史，应该携带叮咬包并且在叮咬包使用以后立即寻找医学支持。成人存在过敏反应的病史需要接受脱敏治疗。

蜱的咬伤和其导致的麻痹

病因学和临床特点

• 在美国蜱是重要的媒介传播疾病的携带者。

• 蜱寄生在宿主的身上，并通过无痛的方式吸食宿主的血液，但是它的分泌物可以产生局部的反应。蜱的咬伤可以导致小的硬结和红斑。可能会出现坏死性溃疡，慢性硬结和蜱肉芽肿，这些可能需要外科进行手术切除。在蜱被清除以后的24～36个小时患者可能出现相关的发热和疲惫。

• 蜱唾液中的毒素可以导致神经肌肉传导的阻滞和神经传导的下降从而造成上行的松弛性的麻痹。在蜱寄生的5～6天患者开始出现低位肢体末端麻痹，随后麻痹开始对称性的上升，导致肢体和颅神经麻痹。腱反射减弱或者消失，但是感觉检查和LP的产量是正常的。蜱清除的结果将在数小时内改善。对于蜱清除失败可能导致严重的呼吸麻痹而导致死亡。蜱常常在头皮中被发现。

℞ 治疗

蜱清除应该使用适当的钳状骨针在寄生点附近进行，同时应该对其进行消毒。在清除蜱寄生的48小时常常需要预防Lyme疾病、巴贝西虫病、埃里希体病的传染。保护性的衣服和避蚊胺的使用可以进行有效的保护。

30　体温过低和冻疮

体温过低是指核心体温低于 35℃，分类如下：轻型（32.2～35℃），中型（28～32.2℃），重型（小于 28℃）。

病因学　冻伤常常出现在寒冷的冬季，但是体温过低可能出现在温和的季节，通常是多因素导致的。热能可以在体内的大多数的组织产生，并且通过放射、传导、对流、蒸发、和呼吸的方式丢失。阻碍热产生的因素和增加热丢失的因素均可导致体温过低的产生（表 30-1）。

表 30-1　体温过低的危险因素

年龄太大或太小
老人、新生儿
户外暴露
职业性的、运动相关的、衣服的缺乏
药物和毒药
酒精、吩噻嗪、巴比妥酸盐、麻醉剂、神经肌肉阻滞剂及其他
内分泌相关的
低血糖症、甲状腺功能减退症、肾上腺素分泌不足、垂体功能减退症
神经系统相关的
中风、下丘脑病、帕金森氏病、脊髓的损伤
多系统的疾病
营养不良、脓毒血症、肝肾功能衰竭
烧伤和药物导致的皮肤脱落
不能移动或者是虚弱的患者

临床特点　急性暴露在冷环境中会出现心动过速、心输出量增加、外周血管收缩和外周阻力的增加。当体温下降至 32℃以下时，心脏传导受损，心输出量下降，房颤和心室的反应性减慢同时出现。其他心电图表现包括 Osborn(J)波的出现。其他的低体温表现包括：容量不足、低血压、血液粘度增加（可导致血栓形成）、血小板减低、DIC、酸碱平衡紊乱和支气管痉挛。中枢神经系统异常是多种多样的，包括：共济失调、失忆、幻觉、深腱反射的减慢和零电位差的脑电图（在严重的低体温的时候）。

诊断　低体温的诊断需要最好两个核心部位的体温。口腔体温计定标通常低至 34.4℃，如果患者最初的体温低于 35℃，应该将体温计的读数调低至 15℃，再测量确切的体温。或者更理想的方法是，将热电偶探头插入直肠内至少 15cm。同样，如果使用食管探头，应该置于喉下 24cm。

治疗

监测心脏功能，并尽量控制体温进一步下降。轻度的低体温可以单独使用被动的体外复温。患者应该被放置在一个温暖的环境并盖上毯子，允许内源性热能的产生促进体温恢复正常。在中度、重度的低体温，心血管功能紊乱、极限年龄、中枢神经功能紊乱、内分泌功能不足，或者系统性疾病合并症导致的低体温需要活跃性的复温。活跃性的复温包括外源性的（盖热的毯子、放射的热源和热地小包）或者内源性的（吸入热的升温到40～45℃的湿润的氧气、静脉使用40～42℃的液体、或者在腹膜或者胸膜水平使用升温之40～45℃的透析液或者盐水）。最有效的复温治疗技术是通过透析液和心肺旁路的体外复温。体外复温可以通过外周血管张力的下降导致血压的下降。应该尽量使用等渗溶液补充来扩容，避免使用乳酸林格氏液，它可以影响低体温情况下的乳酸代谢。如果出现脓毒败血症的情况，应该在送血培养以后经验性的使用广谱抗生素。房性心律失常不需要特殊的处理。室颤往往是难以转复的。在体温低于30℃应该按照顺序进行3次复率治疗(2J/kg)。有时候严重的低体温和死亡是难以鉴别的，应该努力地进行心肺复苏并且积极的恢复体温，直至核心体温大于32℃或者心血管状态平稳。

冻疮

当组织温度低于0℃的时候可以出现冻疮。在临床上最常用的冻疮的分类为：表浅的（没有组织损伤）和深部的（存在组织损伤）。经典的冻伤回顾性分级与烧伤相似（1～4级），但是一旦病理学的分级已明确，回顾性分级就没有意义了。

临床特点 最初的冻伤可能是良性的，浅表性的。症状包括触觉、疼痛、温度觉的感觉的丧失。深部的冻伤组织呈现蜡样的、花斑样的、发黄的、紫-白相间的改变。好转是出现的症状包括：正常皮肤颜色下皮温恢复、感觉恢复。

治疗

经验的治疗在表30-2中总结。冻伤的组织应该快速的、完全的，通过浸泡在37～40℃度的水中解冻。不要因为再灌注时的疼痛而过早的终止治疗，可以使用布洛芬400mg，对症治疗。羟嗪麻醉剂常常是需要的。如果在复温后青紫持续存在，应该仔细的检查组织间的压力变化。

表 30-2 冻疮的治疗

解冻前	解冻中	解冻后
脱离异常环境	考虑使用羟嗪和酮咯酸	擦干，并保护伤处；抬高患处，如果侵及脚趾在其间填充辅料
预防部分解冻或再结冰	布洛芬 400mg，口服	如果囊泡是完整的将在数天后吸收，如果破损了，应进行清创并涂抹抗生素消毒软膏
稳定核心温度，治疗低体温	浸泡在 37～40℃含有防腐剂的循环水中(进行温度监测)直至末梢发红	保证出血的囊泡完整以预防感染
保护冻伤的部位无擦伤	鼓励患者轻轻的移动患处	布洛芬 400mg 口服 每8～12 小时一次（12mg 每公斤体重、每天）
准备医疗和外科手术条件	如果疼痛不能忍受，调整水温至 33～37℃	预防破伤风和链球菌感染，抬高患处，37℃水疗法

31 生物恐怖袭击

微生物恐怖袭击

微生物恐怖袭击是指用微生物作为武器以平民为目标的恐怖行为。生物恐怖袭击主要目的不一定是造成巨大伤亡，而是通过制造恐惧和不安来危害社会。2001 年 9 月 11 日的袭击，以及随后通过美国邮政服务施行的炭疽袭击显示出美国社会对恐怖袭击的脆弱性(包括微生物袭击)。打击生物恐怖袭击的关键是建立高效的、能够快速识别的和控制生物恐怖袭击的公众健康监护和宣教系统。

生物恐怖袭击使用的微生物致病菌可能是它们自然形式，或进行人为的修饰以使袭击达到最大化危害。增加生物危害的修饰包括改变微生物基因而产生耐药性、制成微粒气溶胶、增加对药物治疗时的稳定性和使感染时间延长，以及通过改变表面蛋白受体而扩大宿主范围。某些使微生物成为了武器的方法，是指对微生物和毒素加

工，以使其释放后危害明显增加的过程。有效的生物武器的特征概括在表31-1中。

表31-1　作为生物武器的微生物的特征

高发病率和死亡率
1. 潜在的人与人之间传播
2. 高的感染计量和高感染性
3. 缺乏快速的诊断能力
4. 缺乏大量有效的疫苗
5. 可产生恐慌
6. 病原体具有应用性和可生产性
7. 对环境的稳定性
8. 有之前研究和发展的数据
9. 可成为武器

美国疾病预防控制中心(CDC)将那些可能用于恐怖袭击的病原微生物分为3类：A类、B类和C类(表31-2)。A类是首要的病原体。他们可成为对国家安全最大的威胁，因为他们(1)容易扩散或造成人与人之间传播；(2)具有高死亡率；(3)可造成社会恐慌和动荡；(4)需要特殊行动和公众医疗储备。

表31-2　疾病控制中心(CDC)的传染病分类(包括A,B,C三类)

A类
炭疽(炭疽杆菌)
肉毒杆菌中毒(肉毒杆菌)
鼠疫(鼠疫耶尔森(氏)菌)
天花(天花病毒)
兔热病(土拉热弗朗西斯氏菌)
病毒性出血热
沙粒病毒科：拉沙病毒，新世界病毒(马丘波病毒，胡宁病毒，瓜纳瑞托病毒和萨比亚病毒)
本扬病毒科：克里米亚-刚果出血热病毒，莱弗特山谷热病毒
纤丝病毒科：埃博拉病毒，马尔堡病毒
黄病毒科：黄热病病毒，奥姆斯克出血热病毒，科萨努尔森林病毒
B类
布鲁菌病　(布氏杆菌)
产气荚膜梭状芽胞杆菌毒素

续表

食品安全威胁(如沙门氏菌,大肠埃希氏菌O157,H7,志贺(氏)杆菌)
鼻疽病(类鼻疽伯克霍尔德菌)
类鼻疽(类鼻疽假单胞菌)
鹦鹉热(鹦鹉热衣原体)
Q热(伯纳特(氏)立克次(氏)体,Q热病原体)
蓖麻毒素(蓖麻豆)
葡萄球菌肠毒素B
斑疹伤寒(普氏立克次体)
病毒性脑炎(α病毒属(如委内瑞拉、东方、西方马大脑炎))
水安全威胁(如霍乱弧菌,小球隐孢子虫)
C类
新出现的如Nipah病毒、汉坦病毒以及SARS冠状病毒等感染性疾病威胁

A类

炭疽(炭疽杆菌) *炭疽作为生物武器。*炭疽在大多数情况下以原型作为生物武器。虽然它只是在少数人群间发生接触传播,但它作为理想的生物武器有许多其他特征见表31-1。炭疽作为一种生物武器,对社会存在着潜在的威胁。1979年苏联的斯维尔德洛夫斯克生物武器工厂意外的将炭疽芽胞泄露到大气中,至少造成下风向4公里范围内的77人遭受炭疽感染(其中66人死亡)。在距离工厂50公里外的家畜也发生了死亡。炭疽从接触到出现症状的潜伏期是2～43天,大部分在2周内发病。2001年9月美国也有民众通过美国邮政服务运送邮包而接触炭疽芽胞。确诊了22例:11例为吸入性炭疽(5人死亡),11例皮肤性炭疽(没有死亡)。所有感染病例都在受难者打开被污染的信件和邮政工人处理邮件时发生。

微生物学和临床特征

• 炭疽病是感染B组炭疽杆菌引起,炭疽杆菌是革兰阳性、不动芽胞杆菌,存在于土壤之中,主要引起牛、山羊和绵羊等牲畜致病。

• 在适宜的环境中,芽胞可存活数十年,普通的消毒方法很难将其杀灭。芽胞的这些特性使得炭疽成为了理想的生物武器。

• 自然情况下,人类通常在人接触感染的动物或动物制品时被感染。

炭疽的三种主要临床表现：

1. 胃肠型炭疽是极少见的，该型炭疽不会为生物恐怖袭击所致。

2. 皮肤炭疽是由于裸露的皮肤接触炭疽芽孢所致的。皮损最初表现为丘疹，最后发展为黑色的焦痂。早期使用抗生素有效，大约有20%皮肤炭疽是可致命的。

3. 吸入性炭疽是生物恐怖袭击中最可能引起的严重疾病和死亡。吸入的炭疽芽孢在肺泡之间沉积，被肺泡巨噬细胞吞噬后转运到局部淋巴结发育。芽胞发育后，细菌快速繁殖并开始生成和释放毒素。随后，致病菌沿血液播散，导致心血管功能衰竭而死亡。早期的典型症状类似病毒感染存在前驱发热，不适以及腹部/胸部症状，而后迅速进展为脓毒症休克（感染中毒性休克）。一旦出现纵隔增宽和胸腔积液的典型胸片表现，死亡率为100%。根据斯维尔德洛夫斯克和美国邮政爆发的感染经验表明及时开始有效的抗生素治疗，生存率可达到50%以上。

Rx 治疗

（参见表31-3）

如果能够迅速的识别和及时地使用有效的抗生素治疗，炭疽是可以成功治愈的。

- 青霉素，环丙沙星和强力霉素现在已经被允许用于治疗炭疽。
- 克林霉素和利福平具有体外抗菌活性，可以作为治疗方案的一部分。
- 吸入性炭疽病人无接触传染性，不需要特殊隔离。

疫苗和预防

- 现在有且仅有一种疫苗允许应用：是由稀释的B族炭疽杆菌的无细胞培养上清液中生产的。
- 由于疫苗在前驱期的效力还没有建立，目前对于前驱期的预防建议是应用抗生素60天（见表31-1）。

鼠疫（鼠疫耶尔森（氏）菌）（也见99章） *鼠疫作为生物武器* 虽然鼠疫与炭疽相比缺乏对于环境的稳定性，但是其极高的自然接触传染性和死亡率，使它成为生物恐怖袭击重要的武器。作为生物武器，鼠疫可以通过气溶胶传染导致原发的肺鼠疫。在生物恐怖袭击中，通过在人与人之间呼吸气溶胶中的鼠疫杆菌会导致大量继发的感染病例。

生物学和临床特征 见第99章第482页。

Rx 治疗 见表31-3和第99章第482页。

表 31-3　A 类微生物引起疾病治疗策略

微生物	诊　断	治　疗	预　防
炭疽杆菌(炭疽)	培养，革兰染色，PCR,外周血涂片 Wright 染色	前驱表现： 环丙沙星，500mg，PO，bid×60d 或强力霉素，100mg,PO,bid×60d 阿莫西林，500mg,PO,q8h,如果菌株对青霉素敏感可能有效 发病： 环丙沙星，400mg，IV，q12h 或强力霉素，100mg,IV,q12h 加克林霉素，900mg,IV,q8h 和/或利福平，300mg,IV,q12h; 当用满 60 天改为口服 抗毒素策略 中和单克隆抗体正在研究	炭疽可吸收疫苗， 重组保护性抗原疫苗正在研究
鼠疫耶尔森(氏)菌(肺鼠疫)	培养,革兰染色,直接荧光抗体,PCR	庆大霉素，首剂 2.0mg/kg,IV 然后 1.7mg/kg,q8h,IV 或链霉素，1.0g,q12h,IM 或 IV 可选择的还有强力霉素，100mg bid PO 或 IV;氯霉素 500 mg bid PO 或 IV	强力霉素，100mg,PO,bid(环丙沙星也有效) 福尔马林固定的疫苗(FDA 批准的;没有供有)

续表

微生物	诊断	治疗	预防
重型天花(天花)	培养,PCR,电子显微镜	支持性措施:西多福韦,抗病毒免疫球蛋白	疫苗免疫
弗朗西斯土拉菌(土拉菌病)	革兰染色,培养,免疫组织化学,PCR	链霉素,1g IM bid 或庆大霉素 5mg/kg d divq8h,IV14 天,或强力霉素 100mg,IVbid,或 Chorphenid,15mg/kg,IVqid,或环丙沙星,400mg,IV,bid	强力霉素,100mg,PO×14 天,或环丙沙星 500mg,PO×14 天
病毒性出血热	RT-PCR,血清抗原或抗体检测 CDC 或美国陆军传染病医疗研究所(USAMRIID)病毒分离	支持性措施: 利巴韦林 30mg/kg 到 2g×1,以后 16mg/kg,IV 到 1g,q6h×4 天,以后 8mg/kg,IV 到 0.5g,q8h×6 天	没有化学方法预防,在高危险情况下应用利巴韦林 黄热病有疫苗
肉毒杆菌毒素(肉毒杆菌中毒)	老鼠生物测定 毒素免疫测定	支持性措施包括通风换气 5000～9000IU 马的抗毒素	抗毒素的应用

天花（重型天花和轻型天花） *天花作为生物武器* 天花作为疾病，在 1980 年由于世界范围内已经根除了。但是随着美国在 1972 年（世界在 1980 年）停止天花的免疫接种，今天近半数的美国人对于天花易感。自然感染中没有免疫接种的天花病人的死亡率是 10%～30%，但是在人为的病毒释放会在人群中产生破坏性效果。在缺乏有效的抑制措施时，最初感染的 50～100 人，每个人可能会在传染给 10～20 个人。这些情况使得天花成为可怕的生物武器。

生物学和临床特征

天花是由两条紧密连接的双链 DNA 中的一条导致的，重链和轻链。两种病毒都是正痘病毒属，痘病毒科。感染轻链通常病情较轻，死亡率低。感染重链典型的是由接触已感染病人的斑丘疹的小脓疱疥疮所致。感染可以通过有损伤的口咽粘膜接触，吸入带有病毒的唾液飞沫。大概初次感染的病人会在 12～14 天出现高热，不适、呕吐、头痛、背痛，开始时在脸上出现斑丘疹，随后很快扩展至躯干。皮肤损伤进展为小囊泡，最终发展为小脓疱疥疮。口腔粘膜也出现斑点状损伤，随后进展为溃疡。天花死亡率为 10%～30%。历史上大约有 5%～10%的自然感染的病例表现出严重的非典型的形式——出血性和恶性。由于它们的症状不典型，因而很难鉴别。两种形式都有相似的、严重的临床表现，如高热、严重头痛、腹痛和背痛。出血的形式表现为皮肤和粘膜出血，皮肤淤点可进展为淤斑。恶性的形式表现为融合的皮肤损伤的进展，但不会进展成为小脓疱阶段。这两种形式通常是致命的，死亡通常发生在病程的第 5～6 天。

℞ 治疗

由于没有对于天花特别有效的抗生素治疗，所以以支持性治疗为主。然而一些抗生素，如西多福韦，在体外对于重链有效，但是没有被临床实践证明。天花有很高的接触传染性，被怀疑感染的病人应该给予严格的隔离。

疫苗和预防 天花在接种免疫疫苗后，是可预防。过去和现在的经验显示，天花疫苗可使严重并发症发生率明显降低。目前进退两难的问题是评价应用天花疫苗的风险和收益，疫苗的风险是众所周知的，但是人为的、恶意的在人群中散布天花的风险是未知的。

土拉菌病（弗朗西斯土拉菌）（也见第 99 章） *土拉菌病作为生物武器* 土拉菌病被作为生物疾病的研究是 20 世纪中叶。据报道，美国和前苏联已经启动研究这一生物作为生物武器。假设苏联进入了分子

生物时代,通过基因工程使得弗朗西斯土拉菌对于普通抗生素耐药。弗朗西斯土拉菌将很容易被感染,并存在较高的发病率和死亡率。这些事实使得其有可能成为生物武器,它可以通过气溶胶或接触被污染的食物和水进行传播。

生物学和临床特征 也见第99章,第481页。

Rx 治疗 见表31-3和第99章,第481页。

病毒性出血热(也见第112章) *病毒性出血热作为生物武器* 据报道,几种出血热病毒已经被前苏联和美国用于生物武器。非人类的灵长类动物的研究中显示只需很少的病毒量就可以造成感染,传染性的气溶胶可以被预先制造出来。

生物学和临床特征 也见第112章,第554页。

Rx 治疗 见表31-3和第112章,第555页。

肉毒杆菌毒素(肉毒杆菌)(也见第100章) *肉毒杆菌毒素作为生物武器* 在生物恐怖袭击中,肉毒杆菌毒素可能被作为气溶胶散布,也可通过污染的食物散布。还可以通过污染的水传播,但是毒力可以被净化水所用的氯削弱。毒素也可以在食物被加热到>85℃、>5分钟后灭活。美国,前苏联和伊拉克都承认正在研究肉毒杆菌毒素作为生物武器。A类中仅有的不是活生物的肉毒杆菌毒素被认为是对人类最有力的、最致命的威胁。估计如果充分散布1克肉毒杆菌毒素可以杀死100万人。

生物学和临床特征 也见第100章,第487页。

Rx 治疗 见表31-3和第100章,第487页。

B类和C类(见表31-2)

B类是次之选用的微生物,它较容易播散,具有较高发病率和较低死亡率,需要加强诊断能力。

C类是再次之选择的,需要生物防范的微生物。包括正在出现的病原体,如SARS冠状病毒,大多数人都缺乏免疫力。C类微生物可能在未来成为大规模播散的微生物。需要重视的是:这些分类是经验性的,依据未来的环境,微生物的优先选择可能会改变。

预防和备战

根据以上说明，微生物被应用于恐怖袭击的可能性是有区别的。医疗工作者必须对异常的临床表现或罕见疾病的发生保持高度的警惕性。生物恐怖袭击的早期信号可能包括：

- 健康人群中出现罕见疾病
- 未预料到的罕见传染病出现大量发病
- 城市人感染了通常发生在郊区的传染病。

虽然快速诊断和早期治疗对于这些疾病是很重要的，但是同样重要的是医疗团队要立刻向地方和国家卫生部或CDC报告可疑恐怖袭击事件。

化学生物恐怖袭击

化学战毒剂(CWAs)是对平民进行恐怖袭击的具有潜在威胁的武器，必须在公共卫生部门和医疗事业注册。神经毒气和芥子气被伊拉克用于对付伊朗军队和库尔德平民，1994～1995年日本地铁沙林毒气攻击。

详细介绍不同的化学战毒剂(CWAs)见于HPIM-16第206章和CDC网站 www. bt. cdc. gov/agent/agentlistchem. asp。下面只讨论糜烂剂和神经毒气，因为它们被认为是最可能用于恐怖袭击。

糜烂剂(芥子气，氮芥，路易(氏)剂)

芥子气是典型的化学战毒剂(CWAs)，并且首先用于第一次世界大战的欧洲战场。这一物质的气态和液态都会对暴露的上皮表面产生危害。最常见的受损部位是皮肤、眼睛、呼吸道。接触大剂量芥子气时会产生骨髓毒性。芥子气在水介质(如汗和眼泪)中溶解很慢，但一旦溶解它会成为活性物质对抗细胞蛋白、膜，尤其是DNA。这一物质的大多数生物损伤是使快速分裂细胞中(如角膜上皮，皮肤，支气管粘膜上皮、胃肠上皮和骨髓)DNA烷基化和交联。芥子气在进入组织数分钟就开始起效。

临床特征　芥子气表面的作用表现在皮肤，呼吸道和眼睛。芥子气的吸收可产生骨髓和胃肠道(如果摄入芥子气污染的食物和水会直接损伤胃肠道)反应。

- 皮肤：上皮是最轻微和最早的表现，污染的皮肤会进展为小囊泡，进而汇合为大水泡，大剂量接触时会导致大水泡凝固坏死。
- 呼吸道：起初轻微的接触，呼吸道表现仅为鼻孔烧灼感和鼻出血，鼻窦痛，咽痛。随着接触更高的浓度，会出现气管和下呼吸道的损

伤，出现喉炎，咳嗽，呼吸困难。随着大剂量接触，呼吸道粘膜坏死导致伪膜形成和呼吸道梗阻。由于细菌侵入裸露的呼吸道粘膜会发生继发感染。

- 眼：眼是对于芥子气最敏感的器官。接触低浓度，可能仅有红斑和虹膜炎。接触更高的浓度，会出现严重的结膜炎，畏光，睑痉挛痛和角膜损伤。
- 胃肠道表现包括恶心，呕吐，会持续24小时以上。
- 接触7～14天后骨髓抑制达高峰，由于白细胞减少可能导致脓毒症。

℞ 治疗

立即去除污染物是减轻损伤的根本。立即去除衣服，并且用肥皂和水轻柔的清洗皮肤。眼要用大量清水或盐水冲洗。并进行支持性治疗。皮肤小囊泡应该保持完整。更大的大水泡应该清创并使用抗生素治疗。对于严重病人应该给予与严重烧伤病人类似的重症监护。氧气用于轻微或中度呼吸道接触的病人。对于喉痉挛严重、下呼吸道损伤的病人应进行气管插管和机械通气。伪膜应该被吸出；使用支气管扩张剂治疗支气管痉挛。对于严重的骨髓抑制可使用粒细胞克隆激动因子和/或干细胞移植治疗。

神经毒气

有机磷酸酯神经毒剂是化学战毒剂（CWAs）中最致命的，通过乙酰胆碱酯酶突触抑制，产生急性胆碱能危象。典型的有机磷酸酯神经毒剂有塔崩（二甲氨基氰磷酸乙酯，沙林（甲氟磷酸异丙酯），梭曼（甲氟磷酸异乙酯），环沙林，VX。所有这些神经毒剂在常温常压下都是液态的。除VX以外，这些神经毒剂均有很高的挥发性，即使很小的液态神经毒剂溢出也会造成严重的神经损伤。

机制　这些神经毒剂的主要作用是乙酰胆碱酯酶突触抑制。在胆碱酯能突触，乙酰胆碱酯酶的作用是中断调节胆碱酯能突触的转运。抑制其作用会造成乙酰胆碱释放，导致受体器官被过度刺激，进而导致临床上的胆碱能危象。

临床特征　接触神经毒剂的气态和液态的临床表现是相同的。早期表现包括瞳孔缩小，视力模糊，头痛，流涎。一旦神经毒剂进入血液循环（通常通过气态吸入）表现为胆碱酯能过量，包括恶心，呕吐，腹部绞痛，肌肉颤搐，呼吸困难，血流动力学不稳定，意识障碍，抽搐，中枢性呼吸暂停。接触液态的神经毒剂症状发作快（数秒至数分钟）。接触液

态的神经毒剂可导致不同的发作速度和发作顺序。神经毒剂接触到完整的皮肤会出现局部出汗和局部肌束震颤。一旦进入肌肉，神经毒剂进入血液循环，会出现上述症状。

Rx 治疗

由于神经毒剂循环半衰期较短，如果能快速的脱离接触，给予支持治疗和有效解毒剂，症状会很快改善。因此急性神经毒剂中毒的治疗包括，脱离污染源，呼吸支持，解毒剂。

1. 脱离污染源：与上述的芥子气的程序是一样的。

2. 呼吸支持：接触神经毒剂常常死于呼吸衰竭。气道阻力增加和分泌物增加造成通气障碍。机械通气之前应该使用阿托品治疗。

3. 解毒剂治疗：（见表31-4）

a. 阿托品：通常优先选择抗胆碱能药物治疗急性神经毒剂中毒。阿托品可以快速逆转在毒蕈碱突触的胆碱酯酶过量，但是对于烟碱突触没有效果。因此，阿托品可以快速治疗神经毒剂对呼吸的影响，但对神经肌肉作用无效。一次给予2～6mg肌注，每5～10分钟重复，直到呼吸和分泌改善。对因瞳孔缩小引起而没有系统症状的畏光有轻微的作用。阿托品或高阿托品滴眼是足够的。

b. 肟治疗：肟是亲核物质，通过激活那些作用位点使已经被神经毒剂占据的胆碱酯酶的活性恢复至活性。在美国应用的肟为氯磷定（氯化派姆）(2-PAM)。氯磷定可能造成血压升高。

c. 抗抽搐剂：神经毒剂所致的抽搐发作，通常的抗抽搐药无效，如苯妥因钠，苯巴比妥，卡马西平，丙戊酸盐和拉莫三嗪。目前仅有苯二氮䓬类对神经毒剂中毒引起的抽搐有效。地西泮是唯一被美国食品药品局批准的用于治疗抽搐的苯二氮䓬类药物（虽然其他苯二氮䓬类已经被证明在治疗神经毒剂中毒的动物模型有效）。

放射性生物恐怖袭击

核或放射相关的设备是第三类可能的恐怖袭击武器。有两种可能发生袭击的类型。一类是应用放射性播散设备引起放射性物质播散，而没有核爆炸。如应用常规爆炸播散放射性核素。第二种方法较少可能出现，就是恐怖袭击者应用核武器袭击平民。

射线的种类

α射线由包括重的，带正电荷的粒子组成，包括2个质子和2个中子。由于它们的尺寸大，α射线的穿透能力有限。衣服和人的皮肤通

表 31-4 治疗神经毒剂中毒的抗毒剂的介绍

病人年龄	抗毒剂		
	轻度/中度中毒[a]	重度中毒[b]	其他治疗
婴儿(1～2岁)	阿托品：0.05mg/kg IM，或0.02mg/kg，IV；和氯磷定：15mg/kg IM或缓慢IV	阿托品：0.1mg/kg IM或0.02mg/kg，IV；和氯磷定：25mg/kg IM或15mg/kg缓慢IV	对于严重中毒的病人应用解毒剂后给予支持通气 重复使用阿托品
儿童(2～10岁)	阿托品：1mg IM或0.02mg/kg，IV；和氯磷定：15mg/kgIM或缓慢IV	阿托品：2mg IM或0.02mg/kg，IV；和氯磷定：25mg/kg IM或15mg/kg缓慢IV	(2mg IM或婴儿1mg IM)间隔5～10分钟给一次，直到分泌消除，呼吸改善或气道阻力恢复正常
青少年(＞10岁)	阿托品：2mg IM或0.02mg/kg，IV；和氯磷定：15mg/kgIM或缓慢IV	阿托品：4mg IM或0.02mg/kg，IV；和氯磷定[c]：25mg/kg IM或15mg/kg缓慢IV	酚妥拉明用于氯磷定引起的高血压(成人5mg，IV，儿童1mg，IV)
成年人	阿托品：2～4mg IM或IV；和氯磷定：600mg IM或15mg/kg缓慢IV	阿托品：6mg IM和氯磷定：1800mg IM或15mg/kg缓慢IV	地西泮治疗惊厥：(＜5岁的儿童0.2～0.5mg，IV；＞5岁的儿童1mg，IV；成年人5mg，IV

续表

病人年龄	抗毒剂		其他治疗
	轻度/中度中毒[a]	重度中毒[b]	
老年人，虚弱的人	阿托品：1mg IM 和氯磷定：10mg/kg IM 或 5～10mg/kg 缓慢 IV	阿托品：2～4mg IM 和氯磷定：25mg/kg IM 或 5～10mg/kg 缓慢 IV	

[a] 轻度/中度中毒症状包括局部出汗，肌肉颤搐，恶心，呕吐，乏力，呼吸困难

[b] 重度中毒症状包括意识障碍，惊厥，呼吸暂停，松弛性瘫痪

[c] 如果计算剂量超过了成年人的肌注剂量，应该适当的调整

注意：2-PAM 是氯磷定或解磷定

常可以阻止α粒子穿透入体内。如果α粒子进入体内会造成明显的细胞死亡。

β射线由电子组成，它仅能在组织中行进很短的距离。塑料覆盖物和衣服可以挡住大部分β粒子。更高能量的β粒子能够损伤皮肤基层，类似热烧伤。

γ射线和X线是原子核产生的电磁射线的形式。有时也叫穿透射线。γ射线和X线都很容易穿透物体，并且是放射线损伤的要素物质。

中子是重的，不带电的，通常是由核爆炸释放的。依据它们的能量，它们穿透组织的能力是不同的，它们几乎不可能由恐怖袭击者生产出来。

通常射线的单位是拉德和戈瑞。拉德是有生命物质储存的能量等于100尔格/克(ergs/g)组织。拉德通常被戈瑞代替。100拉德=1戈瑞。

接触的方式

全身接触是指放射能量在全身沉积。α和β粒子的穿透能力有限，如果它们没有大剂量的穿透不会造成明显的全身接触。γ射线，X线或中子的全身接触可以穿透身体，导致多器官脏器的损伤。

外部污染是指放射性尘埃落在身体表面，衣服和头发。这是可能被恐怖袭击者利用播散设备造成的。最可能的接触是释放出α和β射线。α粒子不会穿透皮肤，因此这会造成很小的系统损伤。β粒子会造成明显的皮肤烧伤。γ粒子不仅会造成明显的皮肤烧伤，而且会造成明显的内部损伤。

内部污染发生在放射性物质被吸入，摄入，或者通过受损的皮肤进入体内。呼吸道是进入体内并成为内部污染的主要门户，肺是最危险的器官。放射性物质进入胃肠道后将根据它的化学结构和可溶性被吸收。通过皮肤穿透通常发生在有外伤或烧伤，皮肤屏障受损的情况下。吸收的放射性物质将遍布全身。肝、肾、脂肪组织，骨比其他组织更易于结合和储存放射性物质。

局部接触是由于身体的某一部位近距离接触放射性物质，导致的皮肤和深层结构分离的损伤。

急性放射性疾病

放射线和原子相互作用会导致电离并形成自由基，自由基通过使化学键和细胞分子结构的破坏，包括DNA，损伤组织。放射线会导致细胞死亡。细胞修复过程中可能有DNA突变，产生进一步损伤——恶变。复制率的增加使细胞对于放射线损伤的敏感性增加。骨髓和胃肠粘膜表面有较高的有丝分裂活动，比那些慢分裂组织如骨和肌肉更易发生放射性损伤。急性放射病(ARS)由于全身或身体大部分接触放

射线产生。急性放射病(ARS)的临床表现与放射线的种类和剂量,还有身体接触范围有关。

临床特征　急性放射病(ARS)的症状和体征与损伤的三个主要器官系统有关:胃肠道、骨髓和神经血管。放射线的种类和剂量及身体接触范围将决定所出现的临床表现。

• 急性放射病(ARS)的四个主要时期

1. 前驱期发生在接触放射线后的数小时至 4 天,在数小时至数天后结束。表现有:恶心,呕吐,厌食,腹泻。

2. 前驱期后是潜伏期,有轻微症状或无症状。通常出现在接触放射线 2 周后,但是也可以延长至 6 周。

3. 潜伏期后是发病期。

4. 死亡和恢复期是急性放射病(ARS)最后一个时期。

• 放射线剂量越大,各个时期的时间越短,且各个时期损伤越重。

• 低放射线剂量(0.7～4 戈瑞),主要表现为骨髓抑制。急性放射病继发血小板减少和粒细胞减少会出现出血和感染。急性放射病的骨髓损伤通常可以恢复。支持性治疗包括输血,抗感染,克隆激活因子。

• 接触 6～8 戈瑞,临床表现复杂;骨髓损伤不能恢复时会出现死亡。胃肠道粘膜损伤出现腹泻,出血,感染,水电解质紊乱。

• 全身接触>10 戈瑞通常是致命的。会出现严重的骨髓抑制和胃肠道损伤,神经血管综合征表现为循环衰竭,癫痫发作,可能导致死亡。

Rx 治疗

急性放射病(ARS)的治疗主要是支持治疗。(图 31-1)

1. 外部和内部接触放射线的人都应该尽快去除污染。污染的衣服应该被除去。淋浴和清洗皮肤和头发是非常重要的。放射性探测器有助于发现残留的污染。去除医疗人员的污染应该在急诊进行,随后去除病人的污染。

2. 造血系统的治疗包括,准确治疗中性粒细胞减少和感染。输血和使用造血系统生长因子。骨髓移植的意义还是未知的。

3. 部分或全部胃肠外营养对于严重的胃肠道粘膜损伤的病人是有效的支持治疗。

4. 治疗内部放射性污染的目的是减少吸入和加快摄入物质的清除。

a. 胃肠道污染的清除包括:洗胃,催吐,导泻,缓泻,树脂离子交换,铝剂抑酸剂。

b. 应用阻滞剂的目的是阻止放射性物质进入组织。(如碘化钾,阻止放射性碘被甲状腺摄取)

c. 稀释剂可能会减少放射性物质的吸收。(如水治疗氚污染)

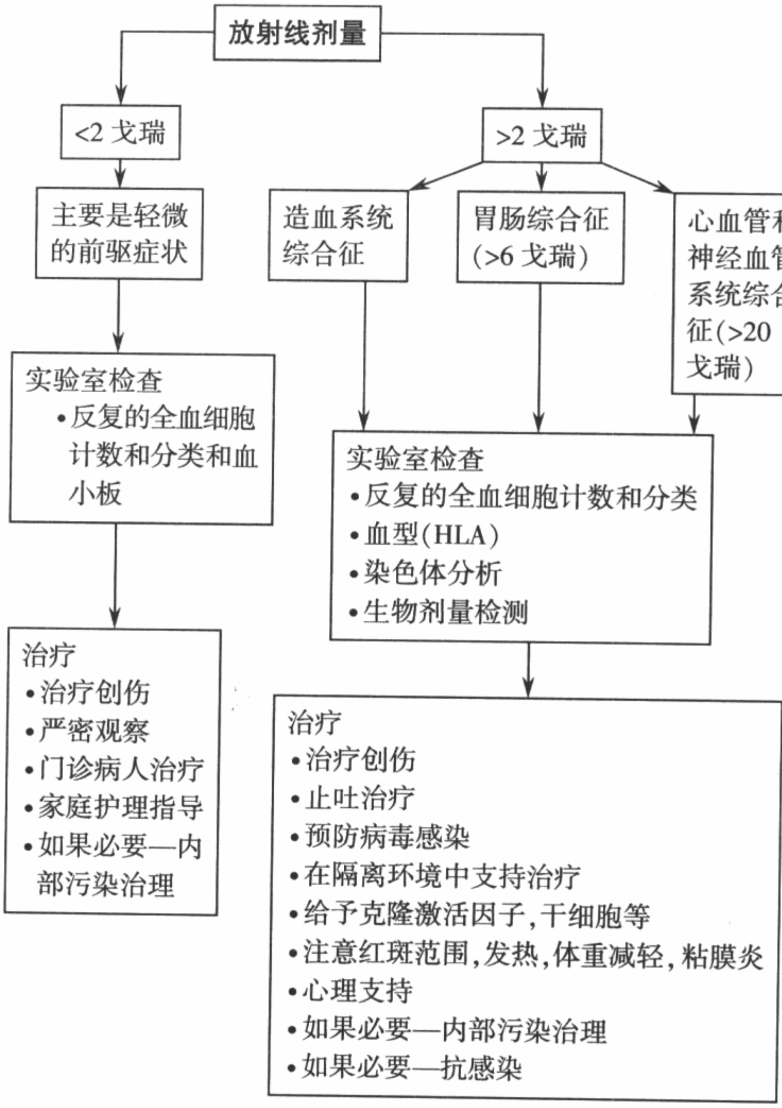


图 31-1 治疗放射性损伤的治疗指南

d. 立刻给予 Mobilizing 治疗是最有效的。同时在接触放射性物质 2 周后给予仍然有效。包括抗甲状腺药物,糖皮质激素,氯化铵,利尿药,祛痰剂和吸入剂。所有这些都可以减少放射性物质在组织中的释放。

e. 螯合剂可以结合很多种放射性物质,结合后形成复合物从身体排泄出去。

(朱继红　王武超　郭维　译)

第3部分　常见患者临床表现

32　胸痛

胸部疼痛的严重程度和引起疼痛疾病的严重程度关系不大。

可能的严重疾病

胸痛的鉴别诊断如图 32-1 所示。该图对于区别胸痛的特点是有帮助的。如：(1)新发的、急性的和持续性的胸痛；(2)反复的、间歇的；(3)持续数日的胸痛(表 32-1)。

症状和体征	→	病原学
局部的、尖锐的/针刺样的或持续性的钝痛，局部按压产生疼痛	→	肋软骨痛或胸壁痛
锐痛、沿神经根分布、颈、背活动后疼痛加重	→	伴有神经根压迫的颈椎或胸椎疾患(166 章)
伴有吞咽困难和胃返流、可以因为阿司匹林/饮酒/某些食物/仰卧位使疼痛加重；常可被抗酸药缓解	→	食道或胃痛(150 章)
脂肪性食物不耐受；右上腹部触压痛	→	胆囊痛(153 章)
由劳累或情绪激动诱发的疼痛；ECG(或动态心电图)表现 ST 段偏移；舌下含服硝酸甘油可使疼痛很快缓解(<5 分钟)	→	心肌缺血(123 章)

图 32-1　胸痛的鉴别诊断　* 如果怀疑心肌缺血，也要考虑主动脉瓣疾病(119 章)，如果存在收缩期杂音，要考虑肥厚梗阻性心肌病(120 章)

表32-1 非心肌梗死的急性胸痛住院病人的鉴别诊断

诊断	百分数
胃食道疾病[a]	42
胃食道返流	
食道动力障碍	
消化性溃疡	
胆结石	
缺血性心脏病	31
胸壁综合征	28
心包炎	4
胸膜炎/肺炎	2
肺梗死	2
肺癌	1.5
主动脉瘤	1
主动脉狭窄	1
带状疱疹	1

[a] 按照频率的顺序

心肌缺血 心绞痛 胸骨后压迫感，压榨感，紧缩感，伴有典型的左臂放散痛。通常在劳累，特别是在餐后或情绪激动时发生。休息和服用硝酸酯类药物可使疼痛缓解。

急性心肌梗死(123章) 与心绞痛类似，但通常更严重。持续时间(≥30分钟)较长，休息和服用硝酸酯类药物不能使疼痛立即得到缓解。常常可闻及第三和第四心音。

肺栓塞(135章) 可以表现为胸骨后或侧胸壁疼痛、胸膜炎症伴有咯血、心动过速和低氧血症。

主动脉夹层(127章) 非常严重的疼痛、位于胸部正中，撕裂感，放散至背部，体位变化时疼痛不受影响。可以出现周围脉搏孱弱或消失。

纵隔气肿 尖锐、强烈、局限在胸骨后。常可闻及捻发音。

急性心包炎(121章) 一般为稳定的、挤压性的胸骨后疼痛。常常伴有胸膜炎表现。咳嗽、深吸气、仰卧可使疼痛加重；而坐起则使疼痛减轻。常可闻及1、2、3种成分的心包摩擦音。

胸膜炎 由炎症引起，肿瘤和气胸次之。通常为单侧的、刀割样、浅表痛。咳嗽和吸气可使疼痛加重。

疼痛的分布	压迫性、压榨性、紧缩性；可放散至臂、颈、背部	“撕扯痛”或“撕裂样”；可从前胸游走到中背部	挤压性，尖锐，胸膜疼痛；坐位可以使疼痛缓解	胸膜的，尖锐的，可能伴有咳嗽和咯血	非常尖锐，胸膜性的	强烈的胸骨后或上腹部的；伴有呕吐 ± 呕血
病史背景	不严重，劳累后有类似的疼痛；+ 冠心病危险因素（122 章）	高血压或马凡综合征（161 章）	近期的上呼吸道感染或其他情况，如：心包炎的可能（121 章）	近期的手术或其他制动因素	近期的胸部外伤或慢性阻塞性肺疾患	近期反复呕吐 / 恶心
重要的体征	出汗、苍白；S_4 常见；S_3 较少见	虚弱、外周脉搏不对称，可能有舒张期杂音和主动脉关闭不全（117 章）	粗糙的心包摩擦音（通常有三种成分的杂音，前倾位可以听得比较清楚）	呼吸急促；可能有粗糙的胸膜摩擦音	呼吸急促；呼吸音和高调音满肺野	皮下气肿，在近胸骨处可闻及捻发音
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
考虑	**急性心肌梗死（123 章）**	**主动脉夹层（127 章）**	**急性心包炎（121 章）**	**肺栓塞（135 章）**	**急性气胸（137 章）**	**食道破裂**
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
进一步检查	• 连续观察 ECG • 连续观察心脏病标志性化验（特别是肌钙蛋白和 CK）	• CXR - 纵隔增宽 • MRI，CT，或经食道超声：可见内膜片摆动 • 主动脉血管图可确定诊断	• ECG 广泛性 ST 段抬高和 PR 段压低 • 超声心动图：常见心包积液	• 动脉血气：低氧血症和呼吸性碱 • 中毒肺扫描：V/Q 不匹配 • 肺血管造影：动脉充盈不足	• CXR：胸膜腔内透亮，邻近的肺段塌陷，如果是张力性气胸，纵隔向健侧移位	• CXR：肺 - 纵隔 • 食道镜可作出诊断

图 32-2 急性胸痛的鉴别诊断

不严重的疾病

肋软骨痛 位于前胸部，常常是尖锐而局限性的。可以是短暂的和闪电样或持续性钝痛。按压肋软骨和胸骨柄关节可致疼痛。Tietze综合征(肋软骨炎)时有关节红、肿和有触压痛。

胸壁痛 由于超负荷的锻炼，肌肉和韧带的扭伤或由于创伤导致的肋骨骨折，伴有局部触痛。

食管痛 胸部深处的不适，可以伴有吞咽不能和食道返流。

情绪障碍 迁延性的疼痛或掠过样，短暂的、潮式疼痛；与疲劳、情绪紧张有关。

其他原因

(1)椎间盘；(2)颈椎或胸椎骨关节炎；(3)腹部疾患：消化性溃疡，裂孔疝，胰腺炎，胆绞痛；(4)气管炎，肺炎；(5)乳腺疾患(炎症，肿瘤)；(6)肋间神经炎(带状疱疹)。

诊断思路

了解常见胸痛的详细病史，即：如何发生，又如何缓解，有助于反复胸痛的诊断。图32-2列出了急性致命性胸痛的诊断思路和救治措施。

33 腹痛

很多原因可以导致腹痛。急性、致命性的腹痛到慢性的功能性疾病，以及器官功能的紊乱均可以引起腹痛。急性的腹痛需要迅速地对可能的原因做出评估，以尽早开始适当的治疗(见51章)。在不是很急的情况下，可以更详细地花费时间搞清诊断。表33-1列出了腹痛的常见原因。

表33-1 腹痛的常见原因

空腔脏器粘膜和肌肉的炎症：消化性疾病(溃疡，糜烂，炎症)，出血性胃炎，胃食道返流，阑尾炎，憩室炎，胆囊炎，胆管炎，结肠的炎症性疾病(克隆氏病，溃疡性结肠炎)，胃肠炎，肠系膜淋巴结炎，结肠炎，膀胱炎，或肾盂肾炎
内脏的痉挛和膨胀：肠梗阻(粘连，肿瘤，肠套叠)，伴有炎症的阑尾梗阻，疝绞窄，肠易激综合征(肌肉的肥厚和痉挛)，急性胆道梗阻，胰腺导管梗阻(慢性胰腺炎，结石)，尿路梗阻(肾脏结石，血凝块)，输卵管(管内妊娠)

续表

血管疾患：肠系膜栓塞性疾病（动脉或静脉），动脉的夹层和破裂（如：主动脉瘤），由于远端压力的闭合或扭转（如：肠扭转，疝，肿瘤，粘连，肠套叠），血红蛋白病（特别是镰状细胞病）
内脏表面的膨胀和炎症：肝脏被膜（肝炎，出血，肿瘤，Budd-Chiari 综合征，Fitz-Hugh-Curtis 综合征），肾脏被膜（肿瘤，感染，梗死，静脉闭塞），脾被膜（出血，脓肿，梗死），胰腺（胰腺炎，假性囊肿，脓肿，肿瘤），卵巢（出血进入囊内，异位妊娠，脓肿）
腹膜炎症：细菌感染（内脏穿孔，盆腔的炎症性疾病，感染性腹水），小肠梗死，化学性刺激，胰腺炎，内脏穿孔（特别是胃和十二指肠），反应性炎症（比邻器官的脓肿，包括憩室炎，胸膜的感染或炎症），浆膜炎（胶原-血管病，家族性地中海热），排卵（痛经）
腹壁疾患：创伤，疝气，肌肉的炎症或感染，血肿（外伤，抗凝治疗），肠系膜牵拉（如：粘连）
中毒：被黑寡妇蜘蛛咬伤导致中毒
代谢障碍：尿毒症，酮症酸中毒（糖尿病，酒精中毒）阿迪森病危象，卟啉症，血管性水肿（C_1 酯酶缺乏），麻醉剂戒断症状
神经疾患：带状疱疹，脊髓结核，烧灼样神经痛，脊神经根的压迫和炎症（关节炎，椎间盘突出，肿瘤，脓肿），精神因素
牵涉性疼痛：心脏，肺，食道，生殖器（比如：心脏缺血，肺炎，气胸，肺栓塞，食道炎，食道痉挛，食道破裂）

诊断思路

病史

病史对于诊断来说是极其重要的。体检可能未暴露问题或错误引导。实验室和放射线的检查会拖延诊断或毫无帮助。

腹痛的特点

持续时间和类型　对于一般的和严重的腹痛，临床上会提供一些线索。而急性腹痛有时则无线索可循，或在慢性疼痛的背景下发生。

分型和定位　对疾病的特点提供大致的指导。内脏痛（由于空腔脏器的膨胀）定位很困难，并常常在中腹部被察觉。肠管疼痛常常是因为痉挛。源于近端向回盲部的疼痛常定位于上腹部或脐周围。源于结肠的疼痛常在下腹部（或腹部下象限）被察觉。胆道或尿路梗阻常会使病人辗转不宁。腹壁疼痛（由于腹膜炎而致），常很剧烈并能明确定位（如急性阑尾炎、肝脏、肾脏和脾的被膜膨胀），活动使疼

痛加重。放散疼痛的类型可能有助于诊断的确立：右肩（源于肝胆），左肩（脾），中后部（胰腺），侧腹部（近端尿路），腹股沟（生殖器或远端尿路）。

引起或解除疼痛的原因 询问饮食（如：上消化道，胆囊，胰腺，缺血性肠病），排便（直肠），小便（生殖尿路或直肠），呼吸（胸膜炎，肝胆）。位置（胰腺，胃食道返流，肌肉骨骼），月经周期/月经初潮（输卵管，子宫内膜，包括子宫内膜异位症），劳累（冠状动脉/小肠缺血，肌肉骨骼），药物/特别的食物（动力障碍，食物不耐受，胃食道返流，卟啉症，肾上腺机能不全，酮症酸中毒，中毒），以及压力（动力障碍，非溃疡性消化不良，肠易激综合征）。

伴随症状 寻找发热/寒战（感染，炎症性疾病，梗死），体重下降（肿瘤，炎症性疾病，吸收不良，缺血），恶心/呕吐（梗阻，感染，炎症性疾病，代谢性疾病），吞咽困难/吞咽痛（食道），早饱（胃），呕血（食道，胃，十二指肠），便秘（直肠，肛周，生殖泌尿），黄疸（肝胆，溶血），腹泻（感染，炎症性疾患，吸收不良，隐匿的肿瘤，缺血，生殖泌尿），排尿困难/血尿/阴道或阴茎（生殖泌尿），便血（直肠或罕见尿道），皮肤/关节/眼疾患（炎症性疾患，细菌或病毒感染）。

倾向性因素 询问家族史（炎症性疾病，肿瘤，胰腺炎），高血压和动脉硬化疾患（缺血），糖尿病（动力障碍性疾病，酮症酸中毒），结缔组织病（动力障碍性疾病，浆膜炎），抑郁症（动力障碍性疾病，肿瘤），吸烟（缺血），近期中止吸烟（炎症性疾病），应用乙醇（动力障碍，肝脏胆道，胰腺，胃炎，消化道溃疡）。

体检

评价腹部以前的创伤或外科手术，目前的创伤；是否胀气，腹腔内液体或气体，压痛，反跳痛和触痛。肝、脾的大小，包块，杂音，肠鸣音的改变，疝气，动脉包块。直肠的检查用于便血（大量或潜血），包块和触痛的定位。对于女性来说，盆腔的检查是必不可少的。全身检查：寻找血液动力不稳定的证据，酸碱平衡紊乱，营养缺乏，凝血疾病，动脉闭塞性疾病，肝病特征，心功能不全，淋巴结肿大和皮肤损害。

常规实验室和放射学检查

根据临床情况选择（尤其是发病快、疼痛严重的病人）：包括 CBC，血清电解质，凝血参数，血糖，肝脏、肾脏的生化试验和胰腺功能；CXR对确定心脏、肺、纵隔和胸膜疾患都有意义，ECG 对于除外心脏疾病引起的疼痛很有帮助。腹平片可以评价肠管移位，小肠胀气，腹腔气体、液体、腹膜的自由气体，肝脏的大小，腹部的钙化（如：胆囊结石，肾结石，慢性胰腺炎）。

特殊的检查

包括腹部的超声(可见胆管,胆囊,肝,胰腺和肾);CT 用于确认包块,脓肿,炎症的证据(肠壁的厚度,肠系膜的"界限",淋巴结的肿大),主动脉瘤,钡透(吞咽钡剂,上消化道连续造影,肠系造影,钡剂灌肠);上消化道内镜,乙状结肠镜,结肠镜,胆囊造影术(内镜,经皮,或经MRI),血管造影(直接或经 CT 或经 MRI)和核素扫描。某些病例需要经皮活检,腹腔镜,必要时剖腹探查。

急性严重腹痛

见 51 章,急腹症。

34 头痛

头痛的原因归纳在表 34-1 内。第一步——要区分严重的和不严重的情况。引起严重头痛的症状列在表 34-2 内。严重头痛的原因列在表 34-3 内。头痛的强度很少有诊断价值。在急诊病房的大多数病人都有偏头疼的病史。建议头痛的定位包括局部结构(暂时性的疼痛见于巨大细胞动脉炎,副鼻窦炎的面部疼痛)。动脉瘤破裂(紧急发病),连续发作的头痛(峰值超过 3～5 分钟),偏头痛(发病超过数分钟到数小时)在一定的时间内峰值强度不同。环境因素激发的头痛一般为良性的。

评价

完整的神经学检查是基本的第一步。如果检查是不正常的,或者有潜在的严重的原因被疑及,就提示做影像学检查(CT 或 MRI)。如果怀疑脑膜炎,要做腰椎穿刺(颈强直,发热)。

偏头痛

经典的偏头痛 通常发生在儿童期,青春期,或成人早期。然而,最初的发病可以在任何年龄。常有家族史。女性更多见。经典的三联征:先兆视觉(暗点,闪烁)感觉或运动症状,单侧搏动性疼痛,恶心或呕吐。畏声畏光较常见。可以发生眩晕。亦可发生神经系统定位异常而无头痛或呕吐(偏头痛等位症),典型的发病,症状可以持续 2～6 小时,睡眠可以使疼痛得以解除。葡萄酒,奶酪,巧克力,避孕药,压力,锻炼或旅游都可以诱发。

表 34-1 国际头痛协会对头痛的分类

1. 偏头痛
无先兆的偏头痛
有先兆的偏头痛
眼肌麻痹性偏头痛
视网膜性偏头痛
有先兆的或与偏头痛有关的儿童期综合征
不满足上述标准的偏头痛情况
2. 紧张性头痛
发作性紧张型头痛
慢性紧张型头痛
3. 持续性头痛和慢性阵发性偏头痛
持续性头痛
慢性阵发性偏头痛
4. 与解剖结构损害无关的各种头痛
自发的突然剧烈的头痛
外压性头痛
寒冷刺激的头痛
始于咳嗽的头痛
始于劳累的头痛
与性行为有关的头痛
5. 与头颅外伤有关的头痛
急性外伤后的头痛
慢性外伤后的头痛
6. 与血管疾病有关的头痛
急性缺血性脑血管疾病
颅内血肿
蛛网膜下腔出血
未破裂的血管畸形
动脉炎
颈动脉或椎动脉痛
静脉栓塞
动脉高压
其他血管障碍
7. 与颅内血管无关的头痛
高 CSF 压力
低 CSF 压力
颅内感染
肉瘤病和其他非感染性炎性疾病
与鞘内注射有关的头痛

续表

颅内肿瘤
与颅内其他疾病有关
8. 与某些物质有关或与这些物质的减少有关的头痛
某些物质急性耗竭和增加引起的头痛
某些物质慢性耗竭和增加引起的头痛
头痛由于某些物质减少(很快利用)
头痛由于某些物质减少(较慢利用)
9. 非头部感染的头痛
病毒感染
细菌感染
其他感染
10. 与代谢异常有关的头痛
低氧
高碳酸血症
低氧、高碳酸血症并存
低血糖
透析
其他代谢异常
11. 与面部或颅内结构异常有关的面部疼痛或头痛
颅骨
眼
耳
鼻和鼻窦
牙齿,下颌以及有关的结构
颞下颌关节疾病
12. 颅神经痛,神经干痛和传入神经阻滞性头痛
源于颅神经的持续性疼痛
三叉神经痛
舌咽神经痛
正中神经痛
喉上神经痛
枕骨神经痛
头面部痛的中枢原因以及无痛性抽搐
13. 不能分类的头痛

表 34-2　提示有严重疾病的头痛

从未有过的"严重"头痛
首次严重的头痛
亚急性的加重，持续数日或数周
不正常的神经系统检查结果
发热和不能解释的系统体征
头痛之前有呕吐
由弯腰、举物、咳嗽引发
影响睡眠或发作时立即醒来
已知系统性疾病
55岁以后发病

表 34-3　严重头痛的原因

原因	症　　状
脑膜炎	颈强直，头痛，畏光，衰弱，可以不发热，腰椎穿刺诊断
颅内出血	颈强直并头痛，可以无意识不清或癫痫发作，CT扫描可以看不到出血部位，脑脊液显示血性，最后一管不清亮，新鲜的出血可以使脑脊液不呈黄色
脑瘤	可以有剧烈跳痛的先兆，伴有恶心和呕吐，如果总是单侧，应该怀疑新发的严重的偏头痛
颞动脉炎	可以单侧剧烈跳痛，一般在老年发病（>50岁）并常伴视力变化。血沉（ESR）是最好的筛查试验，通常会明显增快（即>50mm/hr）。诊断可以通过动脉活检确定
青光眼	通常为眼痛，可以有恶心和呕吐。眼睛疼痛并发红，瞳孔可以部分扩张

普通偏头痛　伴有恶心的单侧或双侧的偏头痛，但没有定位的神经学症状。表现为轻微到严重的头痛，脉搏正常，单侧，活动使疼痛加重；与畏光有关，发病次数多，女性多见。发作逐渐接近典型的偏头痛；持续时间4～72小时。

Rx 治疗

治疗偏头痛有三方面措施：非药物手段（表34-4），急性发作的药物治疗（表34-5）以及预防治疗（表34-6）。药物治疗对大多数偏头痛病人是必需的。但是对一部分病人避免或控制环境的扳机作用就足

够了。一般的药物治疗原则是：(1)有效率 60%～90%；(2)最初的用药选择是经验性的——受病人年龄，共存疾病和副作用的影响；(3)预防治疗有效的药物可以服用数月以便对每种药物做出评估；(4)当头痛急性发作时，追加药物应在第一个剂量之后 60 分钟施行。而在以后的发作中，最初的药物剂量应作加量的调整。各种治疗措施列在表 34-7 中。对于轻中度急性偏头痛，常常在发作伊始，服用 OTC 药物 NSAIDs 即有效。曲坦类药也广泛应用。对于头痛复发，首次剂量(40%～78%)是要限制的。用麦角头痛复发频率减少，但副作用增多。关于预防，对于伴有入睡困难的年轻病人，首选阿米替林。异搏定对于老年病人的预防也常为首选。

表 34-4 偏头痛的非药物治疗

识别和避免诱发因素，如：

酒精(如：红酒)

食物(如：巧克力、某些奶酪、谷氨酸钠、含硝酸盐的食物)

饥饿(避免误餐)

非常规的睡眠(缺乏睡眠和过度睡眠)

有机的气味

持续用力

在压力中急剧变化

各种诱因(闪光、涌动的光)

试图控制环境的改变，如：

改变时间

高度

气压表的变化

气候变化

评价与月经周期的关系

表 34-5 急性偏头痛的治疗

药物	商品名	剂　量
NSAIDs		
对乙酰氨基酚、阿司匹林、咖啡因	Excedrin Migraine	二片或 q6h(最大剂量每天 8 次)

续表

药物	商品名	剂　　量
5HT1、解热药		
口服		
麦角胺	Ergomar	发作时，一片 2mg 舌下，或 q1/2h（最大剂量每天 3 次，每周 5 次）
麦角胺 1mg，咖啡因 100mg	Ercaf，Wigraine	发作时 1～2 片，然后 1 片 q1/2h，（最大剂量每天 6 次，每周 10 次）
那拉曲坦	Amerge	每片 2.5mg，发作时服用，4 小时后可以重复一次
利扎曲坦	Maxalt Maxalt-MLT	每片 5～10mg，发作时用，2 小时后可以重复（最大剂量 30mg/天）
舒马曲坦	Imitrex	50～100mg/片，发作时服用，2 小时后可以重复（最大剂量 200mg/天）
佐米曲坦	Zomig Zomig Rapimelt	2.5mg/片，发作时服用，2 小时后可以重复（最大剂量 10mg/天）
经鼻		
氢化麦角胺	Migranal Nasal Spray	鼻喷前，先要泵 4 次，每喷（0.5mg），15 分钟后可使用第二喷
舒马曲坦	Imitrex Nasal Spray	5～20mg 鼻喷，可以每次 5mg，喷 4 次，亦可以一次喷 20mg（2 小时后可以重复，不超过 40mg/天）
胃肠外途径		
氢化麦角胺	DHE-45	发作时 1mg，IV、IM 或 SC 和 q1h（最大剂量每天 3mg，每周 6mg）
舒马普坦	Imitrex 注射液	发作时 6mg，SC，1 小时后可重复一次，最大剂量在 24 小时内两次
多巴胺拮抗剂		
口服		
甲氧氯普胺	Reglan，[a] 通用名[a]	5～10mg/d 1～25mg/d
普鲁氯哌嗪	Compazine[a]，通用名[a]	

续表

药物	商品名	剂 量
胃肠外途径		
氯哌嗪	通用名[a]	0.1mg/kg，IV，2mg/min；最大剂量35mg/d
甲氧氯普胺	Reglan，[a]通用名	10mg，IV
普鲁氯哌嗪	Compazine，[a]通用名[a]	10mg，IV
其他		
口服		
乙酰胺325mg加非那腙100mg加握克丁65mg	Midrin，Duradrin，通用名	发作时2粒，然后1粒q1h(最多5粒)
鼻喷		
布托菲诺	Stadol[a]	1mg(每喷内含量)，如果需要，间隔1～2小时可以重复使用
胃肠外途径		
麻醉药	通用名[a]	多种制剂和剂量，见表8-2

[a] U.S食品药物委员会对偏头痛提出的非处方药

注：5-HT，5羟色胺

表34-6 预防治疗偏头痛的有效药物

药物	商品名	剂 量
β肾上腺素能药		
心得安	Inderal Inderal LA	80～320mg，qd
噻吗洛尔	噻吗洛尔	20～60mg，qd
抗惊厥药		
丙戊酸钠	酚异胺酮	250mg，bid(最大1000mg/d)
三环类抗抑郁药		
阿米替林	Elavil[a]通用名	10～50mg qhs
去甲替林	Pamelor[a]通用名	25～75mg qhs

续表

药物	商品名	剂　量
单胺氧化酶抑制剂		
奋乃静	Nardil[a]	15mg tid
5-HT 药物		
二甲麦角新碱	Sansert	4～8mg qd
赛庚定	Periactin[a]	4～16mg qd
其他		
异搏定	长春西汀 维拉帕米	80～480mg,qd

[a] U.S食品药物委员会针对偏头痛提出的非处方药

表 34-7　不同程度偏头痛的药物治疗

程度	诊　断	治　疗
轻度	头部偶然跳痛 无严重的功能影响	NSAIDs 联合应用止痛药 口服 $5\text{-}HT_1$ 激动剂
中度	中度或严重的头痛 常伴恶心 有功能性影响	口服，鼻喷或 $SC5\text{-}HT_1$ 激动剂 口服多巴胺拮抗剂
重度	严重的头痛每月超过三次 有明显的功能影响 恶心和/或呕吐	SC,IM或IV,$5\text{-}HT_1$ 激动剂 IM 或 IV 多巴胺拮抗剂 预防性药物

注:5-HT,5 羟色胺

紧张性头痛　各年龄组均可见。为全头痛，被描述为有重物压迫，或紧箍的带子。可持续数小时或数日。与压力有关，放松或 OTC 镇痛药物解除(表 34-8)。阿米替林有助于预防。与普通偏头痛鉴别是很困难的。

连续发作性头痛　特点是在一定时间段内反复发作，夜间发病，单侧，眶后烧灼痛，典型的是年轻男性(90%)发作时由于严重的头痛，可在入睡后 2～4 小时醒来，单侧流泪，并且鼻和结膜充血。视物不清，恶心和呕吐罕见。疼痛持续 30～120 分钟，在夜里就可以复发。或每 24 小时或每 4～8 周有数次发作(连续性)。白天的周期性发作为 85%(复发性疼痛在每一天的同一时刻)。在间隔数月或数年无疼痛后，仍

表 34-8 治疗紧张性头痛的有效药物

药物	商品名	剂量
非甾体类抗炎药		
对乙酰氨基酚	泰诺林	650mg,po,q4～6h
阿司匹林	Genetic	650mg,po,q4～6h
双氯酚酸钠	双氯酚酸	50～100mg q4～6h (最大 200mg/d)
布洛芬	Advil,Motrin, Nuprin Genetic	400mg,po,q3～4h
萘普生钠	Aleve,Anaprox, genetic	220～550mg bid
联合止痛药		
对乙酰氨基酚 325mg＋布他比妥,50mg	Phrenilin,genetic	1～2 片;最大 6 片/每天
对乙酰氨基酚 650mg＋布他比妥,50mg	Phrenilin Forte	1 片;最大 6 片/每天
对乙酰氨基酚 325mg＋布他比妥,50mg＋咖啡因,40mg	Frioricet,Esgic genetic	1～2 片;最大 6 片/每天
对乙酰氨基酚 500mg＋布他比妥,50mg＋咖啡因,40mg	Esgicplus	1～2 片;最大 6 片/每天
阿司匹林 325mg＋布他比妥,50mg＋咖啡因,40mg	Fiorinal	1～2 片;最大 6 片/每天
阿司匹林 650mg＋布他比妥,50mg	Axotal	1 片 q4h;最大 6 片/每天
预防用药		
阿米替林	Elavil,genetic	10～50mg 睡前
多塞平	Sinequan,genetic	10～75mg 睡前
去甲替林	Pamelor,genetic	25～75mg 睡前

可再次发作连续性头痛。70%为酒精诱发疼痛发作。锂制剂(600～900mg,qd)或泼尼松(连续7天,每日60mg),麦角胺1mg发作前1～2小时服用可以预防发作。高流量吸氧(9L/min)或舒马曲坦(6mg,SC)对于急性发作是有效的。

其他的头痛

震荡后头痛 常见于交通工具碰撞后,亦可为头颅外伤,严重的外伤,常不存在意识丧失。症状为头痛,眩晕,旋转,记忆受损,不能集中,易激惹,典型的病例在数周或数月后才能缓解。神经学的体格检查和神经学有关实验室数据正常。非功能性障碍,原因不明。

腰椎穿刺后头痛 典型的病例发生在腰穿后24～48小时,大约有10%～30%的病人会发生此种情况。姿势:病人坐位或立位时发生,平卧位时解除。大多数病人在≤1周内自然缓解。静脉给予咖啡因(500mg,IV,如果无效,1小时后可以重复),有效率达85%;对顽固性的病例,硬膜外血块补丁(blood patch)立即有效。

咳嗽引起的头痛 伴有咳嗽的弯腰,喷嚏,屈身,一过性严重头痛,持续数秒钟到几分钟,男性>女性,通常为良性,但是约25%的可能有颅后窝大的病损。应考虑做头颅MRI。

面部疼痛

面部疼痛的大多数诱因是牙齿,热、冷或甜食。反复冷刺激可诱导牙痛,三叉神经痛是在三叉神经的区域出现阵发性、电刺激样发作。枕神经痛为枕部出现撕裂样痛。这些问题将在194章讨论。

35 颈背部疼痛

腰背部疼痛

腰背部疼痛(LBP)的五种类型

- 局部疼痛——脊柱旁的末梢神经疼痛,由活动引起(即:撕扯、抻拉)。
- 放散到背部的疼痛——源于腹部或盆腔,疼痛与脊柱活动无关。
- 源于脊柱的疼痛——背部或下肢活动受限。上段腰椎疾患的疼痛波及腰部、腹股沟或大腿前面。下段腰椎疾患的疼痛波及臀部和大腿后面。
- 放射痛——尤其神经根,从脊柱放散至腿,在咳嗽、打喷嚏、抬重物或伸展时会致牵拉疼痛。
- 与肌肉痉挛有关的疼痛——各种各样的原因;伴有脊柱旁肌

肉紧张。

检查 包括腹部、盆腔和直肠,寻找疼痛的各种原因。注意脊柱侧凸或肌肉的痉挛。触诊脊柱牵拉疼痛。髋部的疼痛可能会与脊柱的疼痛混淆,在髋部做腿的内外旋(膝和髋屈曲)导致髋部疼痛。直腿抬高实验(SLR)—病人仰卧位,下肢伸直。在髋部做被动屈曲,手法牵拉 L_5/S_1 神经根,坐骨神经通过后面到髋部。如果手法检查能够引起疼痛,则直腿抬高试验阳性。直腿抬高交叉征(CSLR)阳性是指对侧腿或臀引起症状;神经/神经根损伤在疼痛的一侧。反交叉直腿抬高试验—病人站立位,将腿被动向后伸展,手法牵拉 $L_2\sim L_4$ 神经根,股神经通过前面到髋部。神经学的检查包括寻找局部的萎缩,无力,反射消失,皮肤感觉减低。放散疼痛的具体表现归纳在表35-1内。

实验室检查 "常规"实验室检查和腰椎的X线检查很少用于急性腰背痛。但是当严重疾病的危险因素存在时,这些检查便可以给予提示(表35-2)。MRI和CT可以确定脊柱疾病的解剖部位。肌电图和神经传导的检查对于周围神经功能的评价是有意义的。

病原学 腰椎间盘病变 是腰背部和腿痛的常见原因。通常在 $L_4\sim L_5$ 或 $L_5\sim S_1$ 水平。皮肤感觉消失,减低或深触觉反射消失。肌肉无力的程度要比疼痛的程度对定位更有帮助。通常为单侧,如为双侧,则意味着椎间盘严重突出,压迫多数神经根—可引起马尾综合征。腰椎间盘外科手术的指征是:(1)由于神经根损伤的进行性的无力;(2)进行性、动态肌电图损伤;(3)直肠或膀胱功能不正常;(4)保守治疗至少4周,然神经根疼痛依然;(5)保守治疗无效,疼痛反复发作。后两个指征是有争议的。

椎管狭窄 椎管狭窄产生神经性跛行,即:走路或站立时,背、臀和/或腿痛,坐位可使疼痛缓解。症状通常为双侧,与血管性跛行不同,后者不走路仅站立即可激发疼痛。不同于椎间盘病变的是,坐位可使疼痛得到缓解。无神经学系统定位是常见的,严重的神经学病变(瘫痪,失禁)罕见。椎管狭窄可以是获得性的(75%),也可以是先天性或混合性的。对于轻微的疾病可以对症治疗。当疼痛对正常生活有影响,或有神经学系统定位体征时,提示可进行外科手术治疗。手术成功率约为65%~80%。有25%的病人在手术后5年内发展为再狭窄。

创伤 腰背部用力或扭伤常被认为是与腰背部疼痛有关的微小的、自限性的损伤。由于创伤,椎体骨折可造成椎体的楔入和压迫,脊柱的前后都可以发生骨折。椎体骨折常伴有神经学的损伤。为早期外科干预的指征。引起非创伤性骨折的更常见的原因是骨质疏松。其他则为骨软化、甲状旁腺机能亢进、甲状腺功能亢进、多发性骨髓瘤、转移癌。类固醇激素的应用有致椎体易骨折的倾向。临床情况、检查所见和脊柱的X线片可以确立诊断。

表 35-1 腰骶神经根病-神经的分布

腰骶神经根	反射	感觉	运动	疼痛分布
L_2^a	—	股上、前侧	腰大肌(髋屈曲)	股前
L_3^a	—	膝下、前侧 膝前侧	腰大肌(髋屈曲) 四头肌(膝伸展) 大腿内收	股前,膝
L_4^a	四头肌(膝)	腓肠肌中部	四头肌[b](膝伸展) 大腿内收 胫骨前肌(足背屈)	膝、小腿内侧、大腿前外侧
L_5^c	—	足背 小腿外侧	腓骨肌[b](足外翻) 胫骨前肌(足背屈) 臀中肌(髋外展) 趾背屈	小腿外侧、足背、股后外侧、臀部
S_1^a	腓肠肌/比目鱼肌踝(关节)	足跖面-脚 足侧面-脚	腓肠肌/Soleusb(足跖屈) 拇趾外展肌(趾屈肌) 臀大肌(髋伸展)	足底、小腿后侧、股后侧、臀部

[a] 有反直腿抬高试验体征—见“检查”

[b] 这些肌肉主要受同一水平的神经根支配

[c] 有直腿抬高试验体征—见“检查”

表 35-2 可能引起急性腰背部疼痛(LBP)的危险因素

病史	
休息时或夜间疼痛加重	年龄>50 岁
有肿瘤史	静脉用毒品
慢性感染史(尤其是肺部、泌尿系统或皮肤)	应用糖皮质激素 迅速进展的神经功能缺失
外伤史	
检查	
不能解释的发热	
不能解释的体重下降	
直腿抬高试验征	
叩触诊—腰椎或肋脊角	
迅速进展的神经病变(如:感觉丧失、下肢无力、大腿反射不对称或消失、膀胱功能不正常)	

脊柱滑脱症 椎体离开下关节突,在下一关节面向前移位。$L_4 \sim L_5 > L_5 \sim S_1$ 水平,可以引起腰背部疼痛,或放散痛/马尾综合征(见 196 章)。

骨性关节炎 通过脊柱运动引发背痛,随年龄加重,X 线检查所见与临床疼痛的严重程度不相关。小关节面综合征-神经根的症状和体征,由单侧小关节面肥厚压迫神经根所致。椎间孔切开术和椎体平面切除术—解除长期疼痛达 80%~90%。椎间盘高度的丢失减低了椎孔的垂直高度;下降的椎弓根可压迫神经根。

肿瘤的脊柱转移 患有系统性癌症的病人,背部疼痛是常见的神经症状。癌症的转移、多发性骨髓瘤和淋巴瘤常常累及脊柱。背部疼痛可以是肿瘤的症状,典型的疼痛即使休息也不能解除。MRI 和 CT 脊髓造影证明椎体有转移,椎间隙不累及。

椎骨骨髓炎 休息也不能使之缓解的背痛,局部触痛,血沉升高。有原发感染源(肺,尿路,或皮肤)的占 40%;静脉使用毒品是危险因素。椎体和椎间隙的破坏是常见的。腰椎硬膜外脓肿可以导致背痛和发热。检查可以是正常的或有神经根的改变,累及脊索,或马尾综合征。MRI 能够很好地发现脓肿的范围。

腰椎蛛网膜炎 可继发于蛛网膜内局部组织的炎症反应,通过 MRI 可见神经根束的纤维化,无令人满意的治疗手段。

免疫功能紊乱 强直性脊柱炎,类风湿性关节炎,Reiter 综合征,

牛皮癣性关节炎，慢性炎症性肠病。强直性脊柱炎的典型病例常为＜40岁的男性、出现夜间背痛。疼痛不能因休息得到解除，但锻炼可使其改善。

骨质疏松　甲状旁腺机能亢进引起的骨量减少，长期使用糖皮质激素，制动，或其他的药物影响，表现为背痛，运动可使疼痛加重。

内脏疾病(表 35-3)　骨盆的疼痛涉及骶骨区，下腹部疼痛到脊柱区，上腹部疼痛到下胸部或上腰部。无局部体征，脊柱无疼痛并可正常运动。腹主动脉瘤破裂可以出现局部的背痛。

表 35-3　腰背部疼痛的内脏原因

腰背部疼痛的内脏原因
胃(后壁)—胆囊—胆石症
胰腺—肿瘤、囊肿、胰腺炎
后腹膜—血肿，肿瘤，肾盂肾炎
血管—腹主动脉瘤，肾动脉和静脉栓塞
结肠—结肠炎，结肠憩室炎，新生物
子宫骶骨韧带—子宫内膜异位症，肿瘤
子宫位置不正
痛经
新生物的神经浸润
肿瘤或神经的放散性疼痛
前列腺—肿瘤，前列腺炎
肾脏—肾结石，炎症性疾病，新生物，感染

其他　不明原因的慢性腰背部疼痛，精神障碍，可以导致腰背部疼痛的药物。

治疗

急性腰背部疼痛(ALBP)

疼痛持续时间＜三个月，85％可以完全恢复。处理方法有争议，缺少治疗满意的循证医学证据。图 35-1 列出治疗流程。如果“危险因素”(表 35-2)不存在，最初的治疗只能对症，也没有必要作其他诊断性的检查。腰椎的感染，骨折，肿瘤或进展迅速的神经性病变需要作紧急的诊断。没有危险因素和那些疼痛超过四周而无改善的病人，又可因有无腿痛而被分成两组，作相应的治疗。

临床资料并没有显示出卧床休息＞2 天会带来益处的证据。相反，获益于早活动却是可能的—心血管的情况、椎间盘、软骨的营养、骨和肌肉的力量、内啡肽水平增加。牵引和姿势矫正的研究也未表现益

处。针灸、超声、热疗、经皮神经电刺激、按摩、生物反馈或电刺激都缺乏有利的证据。自行采用冷、热敷或使用特制鞋垫(shoe insoles),既廉价又不危险。锻炼的益处也并不肯定。短期的脊柱推拿和理疗可以减轻疼痛和改善功能。暂时停止使脊柱负荷增加的活动(比如:举重物、用力排便、坐/弯/扭的时间太长),可使症状减轻。教育(腰背学校)在长期的预防中的价值尚不明确。

急性腰背部疼痛(ALBP)的药物治疗,包括 NSAIDs 和对乙酰氨基酚。肌肉松弛剂(环苯扎林,methocarbanol)只能短期获益(4~7天),镇静剂限制使用。对于急性腰背部疼痛,鸦片类的效果并不优于 NSAIDs 和对乙酰氨基酚。硬膜外麻醉、糖皮质激素、鸦片类或三环类抗抑郁药对于最初的治疗并不提倡。

慢性腰背部疼痛(CLBP)

疼痛持续时间>三个月,鉴别诊断包括上述大部分情况。通过神经系统影像学和 EMG/神经传导检查,可以搞清慢性腰背部疼痛的原因。脊神经根病变的诊断要在与神经系统检查一致时才能确定。处理是综合性的,不是简单流程就能解决的。治疗要依据病因。如果没有特别的发现,应保守处理。药物和安慰的手段同急性腰背部疼痛。对于一部分病人,进入锻炼("工作锻炼")状态是有效的。减轻疼痛、增加散步的距离。水疗也是有用的。一部分病人认为用皮下神经电刺激的方法也可以使疼痛得到短期缓解。外科手段要依据神经系统的影像学检查,不能单独评价。有超过三分之一的无症状年轻人通过 CT 或 MRI 检查存在椎间盘突出。

颈和肩痛

病因学 颈椎创伤 急性颈椎扭伤通常是由于交通事故中颈肌韧带扭伤或屈伸过度所致劳损引起的损伤。这一诊断不适用于下列患者:骨折、椎间盘突出、颅脑损伤或意识障碍。一项研究表明,在交通事故后 2 年内,18%的急性颈椎扭伤患者持续存在损伤相关性症状。

颈椎间盘病变 下段颈椎的椎间盘突出是引起颈、肩、上臂及手疼痛的常见原因。常见的症状有颈痛(活动后加重)、僵直和颈部活动受限。因神经根受压,疼痛可以放射至肩及上臂。颈部的伸展和侧旋可使椎间孔变窄、产生神经根症状(Spurling 征)。年轻人因椎间盘断裂所致的急性神经根病多是由于外伤引起,而亚急性神经根病则很少是由于外伤所致,大多是由椎间盘病变和脊椎病变引起。颈神经根受损的临床特征见表 35-4。

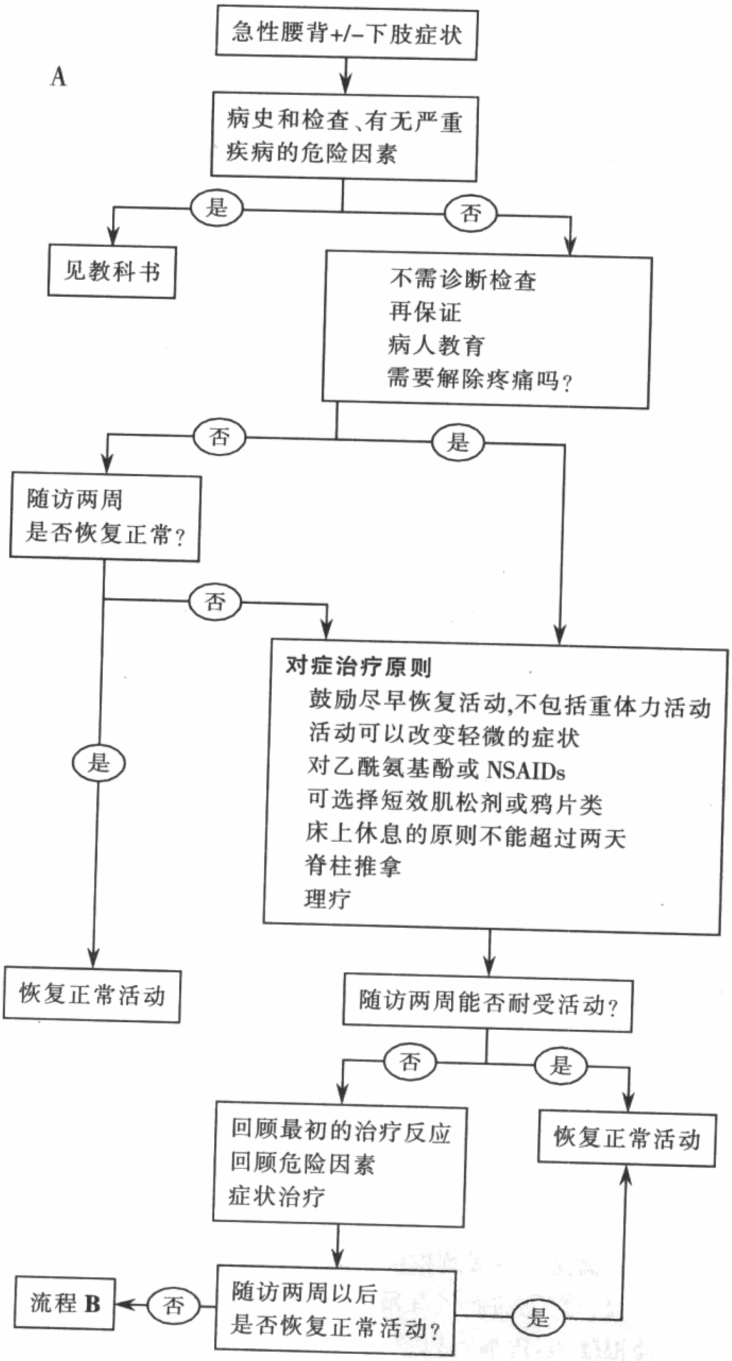


图 35-1A 急性腰背部疼痛的处理流程,年龄≥18 岁。A. 症状<3 个月,头 4 周。B. 第 4～12 周的处理。①流程 C 为手术后或不手术病人的进入点。C. 外科选择(NCV 神经传导速度研究)

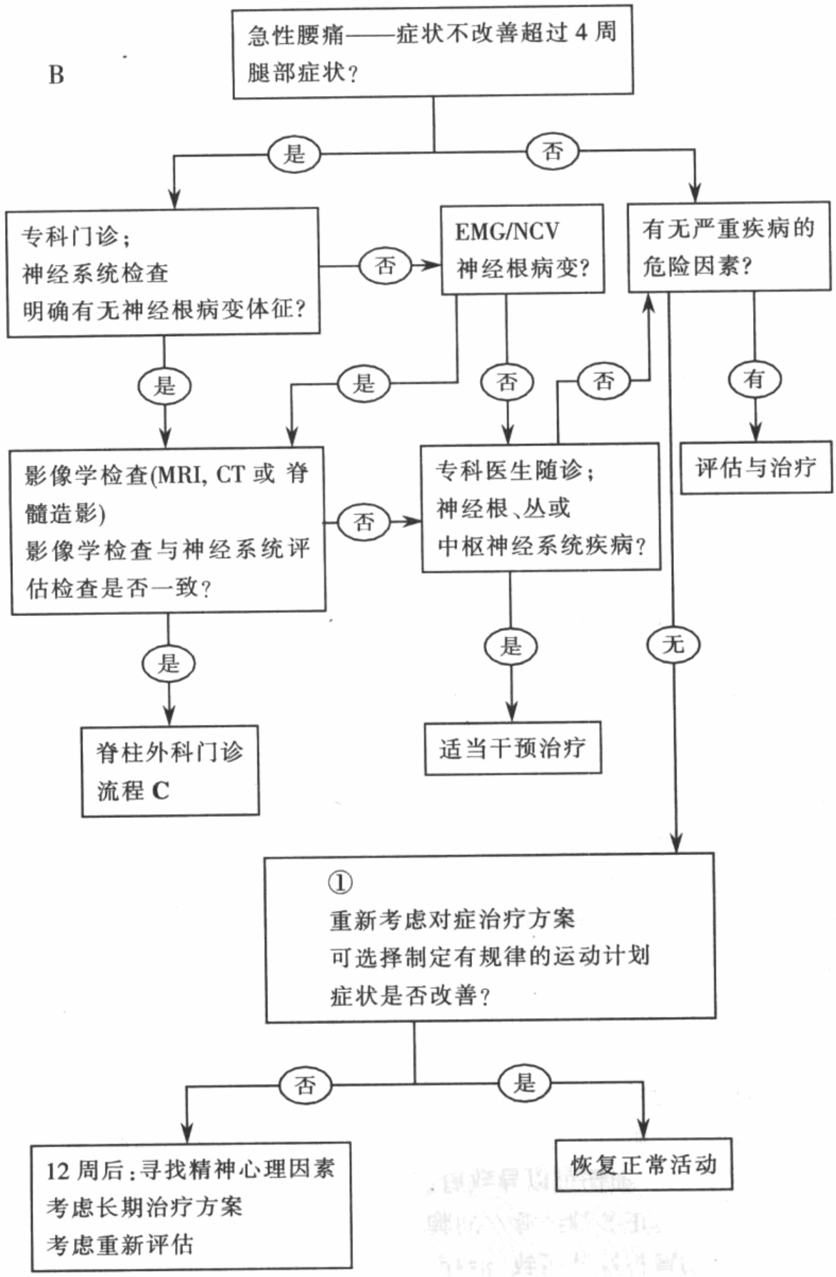

B
急性腰痛——症状不改善超过 4 周
腿部症状？
是
否
专科门诊；
神经系统检查
明确有无神经根病变体征？
否
EMG/NCV
神经根病变？
有无严重疾病的
危险因素？
是
是
否
否
有
影像学检查(MRI, CT 或 脊髓造影)
影像学检查与神经系统评估检查是否一致？
否
专科医生随诊；
神经根、丛或
中枢神经系统疾病？
评估与治疗
是
是
无
脊柱外科门诊
流程 C
适当干预治疗
①
重新考虑对症治疗方案
可选择制定有规律的运动计划
症状是否改善？
否
是
12 周后：寻找精神心理因素
考虑长期治疗方案
考虑重新评估
恢复正常活动

图 35-1B(续)

C

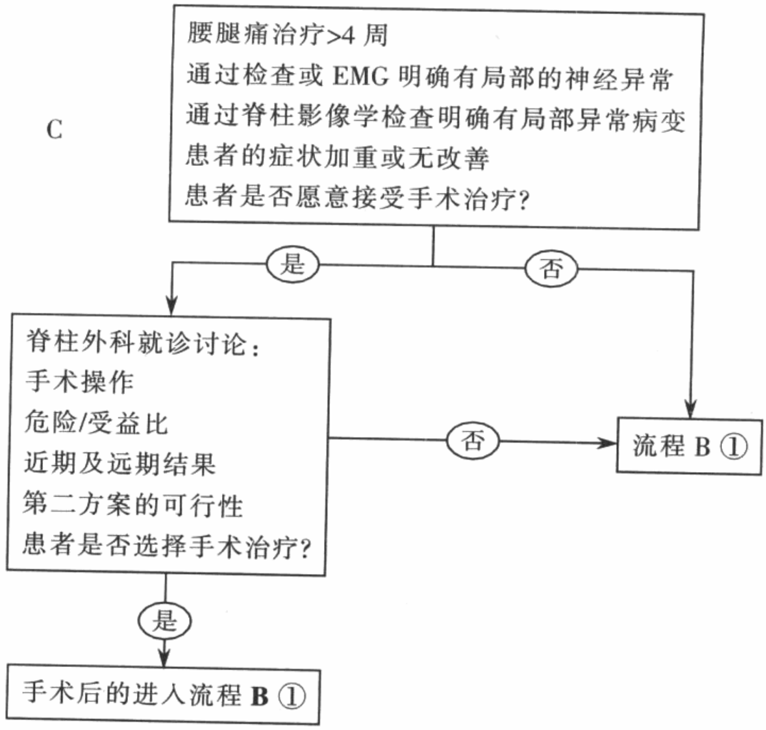


图 35-1C(续)

颈椎病 颈椎骨性关节炎可引起颈痛,疼痛可放射至后头部、双肩或上臂,也可能成为后枕骨区头痛的起因。神经根病与脊髓病变可以并存。曲颈时可以引发异常触电感,并从颈部沿脊柱向下放射(Lhermitte 征),通常提示颈或上胸脊髓受累。MRI 或 CT-脊髓造影可明确解剖学异常,EMG 和神经传导检查可以明确神经根受损的严重程度并定位。

颈痛的其他原因 包括:颈椎的类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、带状疱疹、颈椎转移瘤、感染(骨髓炎和硬膜外脓肿)和代谢性骨病。颈痛还可因心脏冠状动脉缺血所致(颈心综合征)。

胸廓出口 解剖部位包括:第一肋骨、锁骨下动脉和静脉、臂神经丛、锁骨和肺尖。损伤可以导致肩部和锁骨上区周围,姿势和某些活动相关性疼痛。真正的神经源性的胸廓出口综合征是由于异常的组织带压迫下躯干的臂神经丛所致,治疗包括手术切断异常带环。动脉源性胸廓出口综合征则是由于第一肋骨压迫锁骨下动脉所致,治疗包括溶栓或抗凝,和手术切除第一肋骨。大多数原因不明的慢性上臂和肩痛的患者诊断胸廓出口综合征是有争议的,手术治疗亦有争议的,通常不能取得较好的效果。

表 35-4 颈神经根病——神经系统特征

颈神经根	检查所见			疼痛分布
	反射	感觉	运动	
C_5	肱二头肌	上外侧三角肌	冈上肌[a]（臂外展起始处） 冈下肌[a]（臂外旋） 三角肌[a]（臂外展） 肱二头肌（臂屈曲）	臂内侧，肱骨内上髁嵴，肩胛
C_6	肱二头肌	拇指，食指 手/前臂的桡侧	肱二头肌（臂屈曲） 旋前圆肌（前臂内侧旋转）	前臂侧面，拇指，食指
C_7	肱三头肌	中指 背侧前臂	肱三头肌[a]（臂伸展） 腕伸肌[a] 指伸肌[a]（手指伸展）	臂背侧，前臂背侧，手侧面
C_8	手指屈肌	小指 手和前臂的内侧	拇短展肌（外展 D1） 第一背侧骨间肌（外展 D2） 小指展肌（外展 D5）	无名指和小指，前臂内侧
T_1	手指屈肌	腋窝和臂内侧	拇短展肌（外展 D1） 第一背侧骨间肌（外展 D2） 小指展肌（外展 D5）	臂内侧，腋窝

[a] 这些肌肉主要受这一神经根支配

臂神经丛和神经 臂神经丛或臂周围神经受损引起的疼痛与颈椎源性疼痛相似。肿瘤浸润及放射后纤维化(疼痛不常见)可产生这一综合征。急性臂丛神经炎包括:上臂神经丛支配的肩部肌肉剧烈的急性疼痛发作,通常先于感染或自身免疫反应。75%的患者两年后完全恢复,而89%的患者3年后完全恢复。

肩 如果无神经根病变的体征,鉴别诊断包括机械性肩痛(肌腱炎、滑囊炎、旋转鞘撕裂、脱位、粘连性关节囊炎和肩峰下旋转鞘损伤)及牵涉性疼痛(膈下刺激、心绞痛、Pancoast 肿瘤)。机械性疼痛常于夜间加重,伴有肩部触痛,臂外展、内旋或伸展时疼痛加重。

Rx 治疗

颈痛的对症治疗包括止痛药物和/或柔软的颈托。颈椎间盘外科手术的指征同腰椎间盘病变,然而,如果颈部疾病并发致命性的脊髓损伤时,则提示应尽快行手术治疗。颈椎间盘脱出的手术治疗包括:前路椎间盘切除术,之后行前位椎体间融合术;亦可选择行椎间盘切除术加单纯后部椎板切除术。颈段椎体融合并发神经根病变或脊髓病变的危险以每年3%和每十年26%的速度递增。颈椎间盘脱出所致的非进展性颈神经根病变(伴有局部的神经异常)可以经适当的治疗,而取得较高的成功率。颈椎病可采用外科减压手术治疗,以阻断神经系统体征的进展;脊椎炎性脊髓病可采用前位减压和融合或椎板切除的方法治疗。

36 发热、超高热、寒战和皮疹

发热

定义 体温:正常体温为:晨起≤37.2℃/98.9 ℉、晚间≤37.7℃/99.9 ℉。下丘脑体温调节中枢通过皮肤和肺的散热,平衡肌肉和肝脏代谢活动中产生的多余的热量,以维持体温的正常。

发热:下丘脑体温调定点升高,使正常体温升高。感染是最常见的原因。

原因不明的发热(FUO):

1. 经典的FUO:3次门诊或入院3天仍不能明确发热原因;或体温数次>38.3℃(101 ℉),病程持续>3周,经1周深入细致的检查仍不能明确诊断者。

2. 院内FUO:入院时无感染的患者,入院后体温数次>38.3℃

(101 ℉),至少经 3 天检查和 2 天培养仍不能明确发热原因。

3. 中性粒细胞减少性 FUO:患者体温数次>38.3℃(101 ℉),中性粒细胞计数<500μL 或在其后 1~2 天内下降至此水平,且至少经 3 天检查和 2 天培养仍不能明确发热原因。

4. HIV 相关的 FUO:HIV 感染的患者,体温数次>38.3℃(101 ℉),门诊患者持续>4 周,住院患者>3 天,而未能通过适当的检查明确发热原因。

超高热:体温>41.5℃(106.7 ℉)。可发生于严重感染,但大多发生于中枢神经系统出血时。

病因学 大多数发热都与自限性感染(通常为病毒)有关,病因较易明确。

• 经典的 FUO:随发热时间的延长,病原感染的可能性减少。可考虑的病因包括:

1. 感染——例如:肺外结核;EB 病毒(EBV),巨细胞病毒(CMV),或 HIV 感染;隐藏性的脓肿;心内膜炎;霉菌感染。

2. 肿瘤——例如:淋巴瘤和血液系统恶性肿瘤,肝癌,肾细胞癌。

3. 各种非感染性炎性疾病

a. 系统性风湿性疾病或血管炎——例如:Still 病,红斑狼疮

b. 肉芽肿性疾病——例如:肉芽肿性肝炎,伯克(氏)肉样瘤,Crohn 病

c. 其他各种疾病——例如:肺栓塞,遗传性发热综合征,药物热,人工发热。

• 院内 FUO

感染性——例如:异物或导管感染,艰难梭状芽胞杆菌结肠炎,鼻窦炎

非感染性——例如:药物热,肺栓塞

• 中性粒细胞减少性 FUO:50%~60%以上的患者存在细菌、某种真菌或病毒感染,或存在感染危险

• HIV 相关的 FUO:80%以上的患者有感染,但也可能是药物热和淋巴瘤

发病机理 下丘脑体温调定点升高,患者因外周血管收缩而感觉寒冷,而寒战,则是需要升高体温以达到新的调定点;发热经治疗或自行消退后,体温调定点下降,则引起外周血管扩张,开始出汗。

发热原因:

外源性致热原(例如:脂多糖内毒素)

外源性致热原诱导的内源性致热原(例如:白介素-1、肿瘤坏死

因子）

前列腺素 E_2（在中枢神经系统，可升高下丘脑体温调定点；在外周组织，引起肌痛和关节痛）

临床特征 一般症状：肌痛、关节痛、食欲减退、嗜睡、寒战、出汗、僵直、精神症状和皮疹。

病史 详细的询问病史是很重要的。

• 症状的发展顺序（如有皮疹：发病的部位和扩展蔓延的方向、速度）与给药、治疗及职业的关系，和可能的毒物暴露史、宠物接触史、病人接触史、性接触、旅游、饮食和嗜好

• 烟、酒、大麻或静脉内毒品使用

• 外伤、蚊虫叮咬、其他动物咬伤

• 输血史、预防接种、过敏史

体格检查 特别需要注意皮肤、淋巴结、眼睛、甲床、心血管系统、胸部、腹部、肌肉—骨骼系统、神经系统。必须包括直肠和盆腔检查。

对发热患者进行皮肤检查可能会提示重要的线索。

1. 皮损的类型（如：斑点、丘疹、结节、水泡、脓点、紫癜、溃疡）

2. 皮疹的分类

a. 中心分布的斑丘疹（如：麻疹、风疹）

b. 周围分布的皮疹（如：落基山斑疹热、二期梅毒）

c. 融合的脱屑性红斑（如：中毒性休克综合征）

d. 水泡大疱疹（如：水痘、天花、立克次痘疹）

e. 荨麻疹样皮疹：过敏反应通常不伴发热。如有发热多提示血清病、结缔组织病或感染（乙型肝炎病毒、肠病毒或寄生虫感染）

f. 结节状皮疹（如：播散性念珠菌病、隐球菌病、结节性红斑、Sweet 综合征）

g. 紫癜样皮疹（如：急性脑膜炎球菌血症、埃可病毒-9 感染、播散性淋球菌血症）

h. 溃疡样皮损或结痂（如：丛林斑疹伤寒或立克次痘疹）

诊断 大多数病例可通过病史、体格检查和实验室检查（包括：血常规和分类计数、血沉、电解质、肝功能检查、尿检、胸片；如有指征可行 CT、MRI 或核素扫描；异常标本的涂片和培养）做出诊断，或患者自然恢复好转。如患者发热持续 2～3 周，反复体格检查和实验室检查均无阳性发现，则诊断为 FUO。FUO 的诊断思路参见图 36-1。

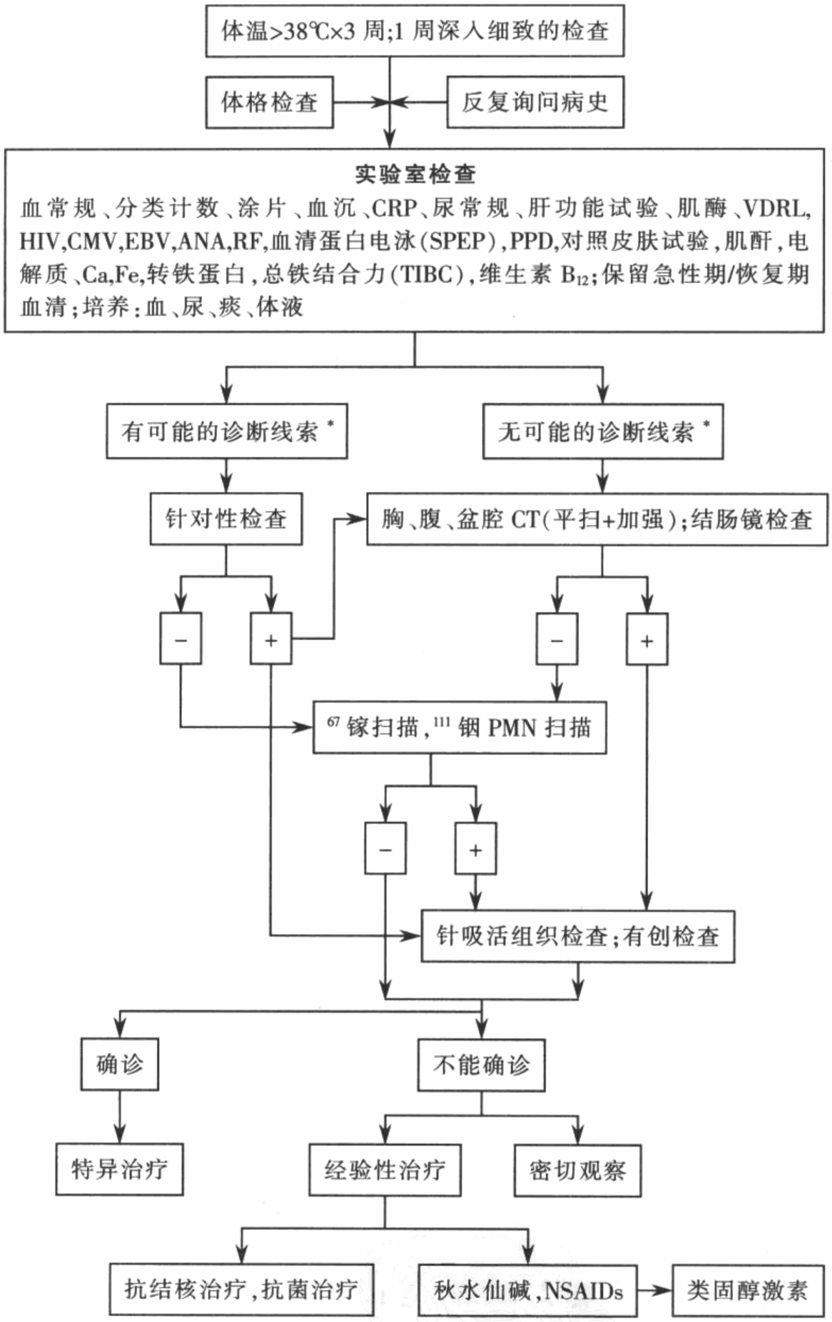


图 36-1　经典的 FUO 患者的诊治思路　*"有可能的诊断线索",是指 EMHA DeKleijn 等描述的(Medicine 76:401,1997),在病史、局部体征或主要症状中的关键。缩写:CRP,C-反应蛋白;Diff,白细胞分类计数;RF,类风湿因子;SPEP,血清蛋白电泳;TB,结核;TIBC,总铁结合力

治疗

如诊断感染性疾病，应予适当的治疗。FUO患者，如生命体征稳定、无中性粒细胞减少，则应避免“散弹射击”式（盲目的）经验治疗。肝硬变、脾切除后、服用免疫抑制剂，或近期外出旅游的患者可给予适当的经验性治疗。

发热时服用解热镇痛药可能会掩盖重要的临床特征；如：疟疾时的回归热型、伤寒时峰和谷的体温时间的颠倒以及播散性结核。然而，有心、肺疾病的患者为缓解症状和减少氧耗，以及既往有发热惊厥史的患儿为预防惊厥发作时，应予解热治疗。解热药应规律服用，而非间歇服用，否则，会使寒战和出汗加重。

阿司匹林，NSAIDs，和糖皮质激素均可有效解热，首选扑热息痛（对乙酰氨基酚），是因为其不掩盖感染征象，不影响血小板功能，不会诱发 Reye 综合征。

预后 不能明确病因的 FUO>6 个月，通常预后较好，可用解热镇痛药缓解乏力症状。

高热

定义和病因学 高热：体温调节功能障碍，中枢调定点升高，引起散热能力下降，体温升高。

中暑：在高温环境下的体温调节功能衰竭。

劳力性：发生于高温或湿度大天气进行运动时。

非劳力性：发生于高温或湿度大天气服用抗胆碱能药物的患者（如：抗帕金森症药，噻嗪类利尿剂）。

药源性：因服药所致，如：单胺氧化酶抑制剂，三环抗抑郁药，苯异丙胺，和可卡因及其他违禁药品。

恶性高热：家族遗传性对氟烷和其他吸入性麻醉剂过敏的患者，表现为高热和全身反应。

抗精神病药的恶性综合征：由于服用神经阻滞剂类药物（如：氟哌啶醇）导致的综合征，症状包括肌肉强直，锥体外系副作用，自主神经系统失调和高热。

流行病学 在美国，1979 年至 1997 年，有 7000 人死于热损伤。多见于通风不良或无空调地区的卧床的老年人，其他高危人群包括服用抗胆碱能药、抗帕金森药或利尿剂的患者。

临床特征/诊断 体温升高，失去昼夜节律变化，结合病史（热暴露、明确的服药史）和皮肤干燥、幻觉、谵妄、瞳孔散大、肌肉强直等症状，和/或肌酸激酶（CK）水平升高可做出诊断。

治疗

物理降温：

用海绵擦拭、风扇、冷却毯、冰浴

静脉输液、体内降温采用冰盐水进行胃或腹腔灌洗

严重的病例还可选用血液透析或心肺分流术

恶性高热患者，应即刻停用麻醉剂并给予丹曲林（1～2.5mg/kg，q6h 至少维持 24～48h），因有发生心室颤动的危险，故应同时给予普鲁卡因酰胺治疗。丹曲林（肌松药）亦对抗精神病药的恶性综合征和药源性高热有效，也可能对血清素综合征和甲状腺危象有益。

37 关节疼痛或肿胀

门诊就诊的患者中肌肉骨骼方面的主诉是最常见的，而且是丧失劳动能力和影响工作的最主要原因。必须全面、彻底、合理地评估关节疼痛以确保把握准确诊断的机会和计划适当的随访检查和治疗。关节疼痛和肿胀可以是疾病主要影响肌肉骨骼系统的表现，也可以是全身性疾病的表现。

最初评估肌肉骨骼系统症状的目标（见图 37-1）

1. 关节的还是非关节的。疼痛是否局限于关节或关节周围组织，如软组织或肌肉？

2. 炎症性的还是非炎症性的。炎性疾病通常有炎症的局部体征（红斑、皮温升高、肿胀）、全身症状（晨僵、疲乏、发热、体重下降）或炎症的实验室证据（血小板增多、ESR 增快或 C-反应蛋白升高）。

3. 急性的（≤6 周）还是慢性的。

4. 局部的还是全身性的。

病史特点

- 年龄、性别、种族和家族史。
- 发病的起始症状（突然的或缓慢发病的），发展演变（长期慢性无变化的、间断的、游走性的、逐渐加重的），和持续时间（急性的还是慢性的）。
- 受累关节的数量及分布：单关节的（1 个关节），较少关节的（2～3 个关节），多关节的（>3 个关节）；对称的。
- 关节的其他特征：晨僵、运动的影响、症状和体征改善/恶化的特点。

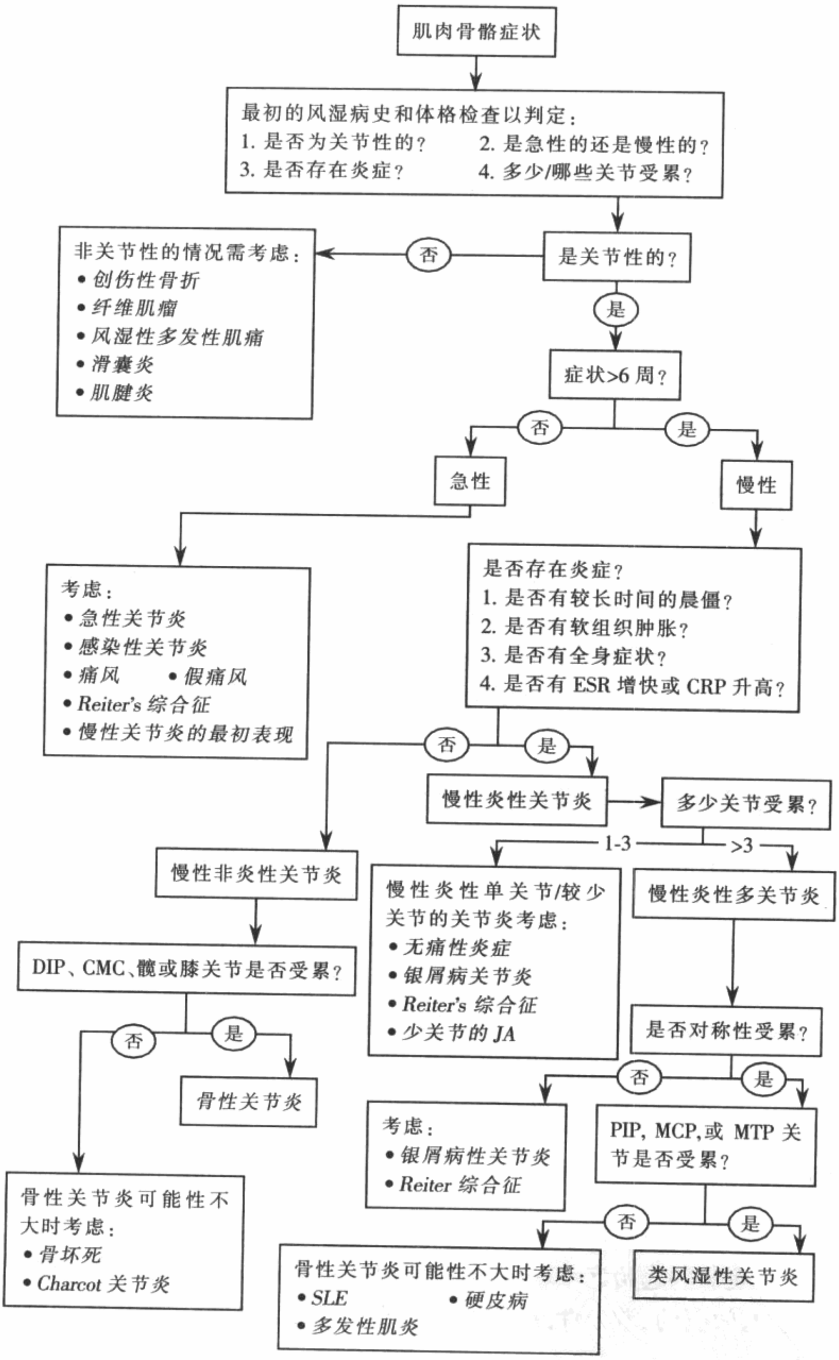


图 37-1 肌肉骨骼症状的诊断流程和鉴别诊断(斜体字显示). ESR：血沉；CRP：C-反应蛋白；DIP：远端指(趾)间(关节)的；CMC：腕掌的；PIP：近端指(趾)节间的；MCP：掌指的；MTP：跖趾的；SLE：系统性红斑狼疮；JA：幼年型关节炎

• 关节外的症状和体征：如：发热、皮疹、体重减轻、视觉的改变、呼吸困难、腹泻、排尿困难、麻木、无力。

• 新近的事件：如：外伤、服药史、旅游、其他疾病。

体格检查

全面的检查十分必要：特别需要注意皮肤、粘膜、指甲（可能会暴露银屑病累及相应部位的特征性表现）、眼睛。应按一定顺序仔细全面的检查所有（受累和未受累的）关节及其周围结构，从头到脚或从四肢向内到脊柱；特别需要注意鉴别是否存在：

• 皮温升高和/或红斑
• 肿胀
• 滑液增多
• 半脱位、脱位、关节变形
• 关节不稳定
• 关节主动和被动活动度的局限性
• 捻发音
• 关节周围的变化
• 肌肉变化，包括无力、萎缩

实验室检查

通常还需要评估是否为单关节的，外伤性的，炎性的，或慢性疾病，或伴随神经系统改变及全身表现。

• 一般评估：包括血常规（全血细胞计数），ESR，或 C-反应蛋白。

• 当有提示性意义的临床特征时，应查：类风湿因子、ANA、抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）、抗链球菌溶素 O 滴度、Lyme 抗体。

• 当存在或可疑全身性疾病时：肾/肝功能试验、UA。

• 尿酸——只有当痛风诊断和观察治疗效果时有帮助意义。

• CPK，醛缩酶——伴有肌肉疼痛、无力时需考虑。

• 关节积液抽吸术和分析：通常用于急性单关节炎或当怀疑感染或晶体性关节炎时。应该检查：(1)外观、粘度；(2)细胞计数和分类（如果 WBC 计数＞50 000/μL，则怀疑化脓性关节炎）；(3)偏振光学显微镜鉴别结晶；(4)革兰染色、培养（图 37-2）。

影像学诊断

X 线平片：

• 外伤
• 怀疑慢性炎症

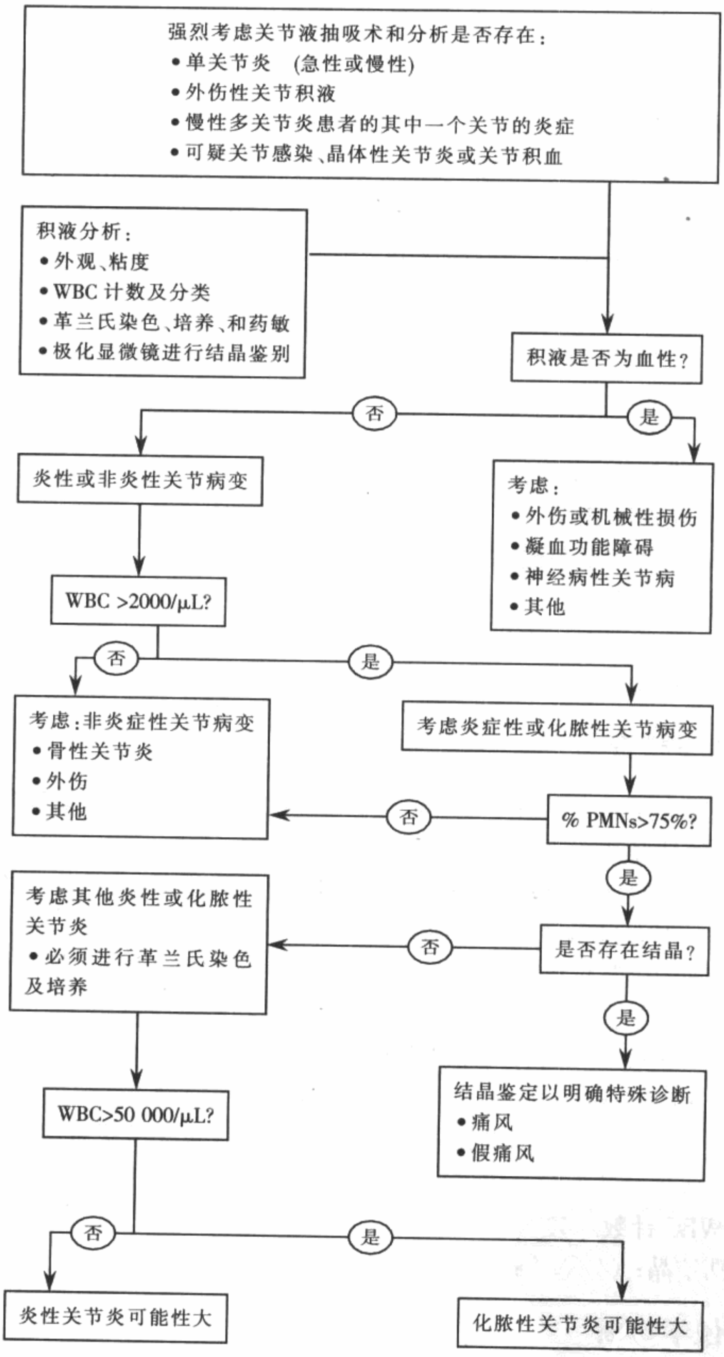


图 37-2 关节积液抽吸术和分析流程图

- 进行性残疾
- 单关节受累
- 慢性病程的基础评估
- 当改变治疗时需考虑

其他影像学检查包括：超声、放射性核素显像、CT 和 MRI，可根据不同的临床情况进行选择。

老年患者需要特别注意的问题

老年患者关节和肌肉骨骼系统疾病通常是慢性的、起病隐袭、并受不同医疗条件的影响，从而在老年人群中，许多诊断性试验差异较大。尽管事实上所有肌肉骨骼系统疾病都可以困扰老年人、某些疾病特别常见于老年人，当评估老年患者肌肉骨骼系统疾病时，亦需特别注意鉴别潜在的内科疾病和药物治疗时出现的有关风湿性疾病情况。

38 晕厥和昏厥

晕厥是由脑血流量减少所致的一过性意识丧失，伴有晕倒，并可自行恢复。可突然发生，没有先兆，或可发生在昏厥症状之前，如：头晕、无力、恶心、视物模糊、耳鸣或出汗。昏厥是指晕厥前的症状，发生在意识丧失之前。晕厥的患者表现为苍白、昏倒、脉搏快而不规则，呼吸微弱到难以觉察；并可出现一过性肌阵挛或抽搐。一旦患者处于平卧位，脑血流可恢复，意识随之迅速恢复。

晕厥与癫痫发作的鉴别特点

通常晕厥需要与癫痫大发作鉴别。晕厥更多发生在有诱因时，如急性疼痛或焦虑或于卧位、坐位迅速起身时发生，而典型的癫痫发作与体位无关；晕厥患者多在清醒到意识丧失之间有持续数秒钟的过渡，而癫痫发作多是突然发生、没有过渡，或之前有前驱症状，如上腹部上升的感觉、奇怪的气味或思维奔逸；晕厥多伴有苍白，而癫痫发作通常可见发绀；晕厥时意识丧失持续时间通常较短(即：数秒钟)，而癫痫发作持续时间多较长(即>5 分钟)；跌伤和便失禁多见于癫痫发作，而罕见于晕厥；头痛、嗜睡、精神错乱通常是癫痫发作后的后遗表现，而不发生在晕厥发作后。

病因

短暂的脑血流减少通常有三种机制：血管紧张度和血容量紊乱包括：血管迷走神经性晕厥和体位性低血压；心源性疾病包括：心律失常；或不常见的脑血管病(表 38-1)。晕厥常为多种原因引起。

表 38-1 晕厥的原因

Ⅰ. 血管紧张度或血容量异常
- A. 血管迷走神经性(血管减压性,神经心源性)
  - 体位性(直立性)低血压
  - 药物引起的(特别是抗高血压药或血管扩张药)
  - 周围神经病变(糖尿病,酒精中毒,营养性疾病,淀粉样变)
  - 特发性体位性低血压
  - 多系统萎缩
  - 身体去适应作用
  - 交感神经切除术后
  - 急性家族性自主神经异常(格林-巴利综合征变型)
  - 血容量减少(肾上腺功能减退、急性失血等)
- B. 颈动脉窦过敏情况:
  - 咳嗽
  - 排尿
  - 排便
  - Valsalva 运动
  - 吞咽
- C. 舌咽神经痛

Ⅱ. 心源性疾病
- A. 心律失常
  - 1. 缓慢性心律失常
    - a. 窦性心动过缓,窦房传导阻滞,窦性停搏,病态窦房结综合征
    - b. 房室传导阻滞
  - 2. 快速性心律失常
    - a. 伴有心脏结构异常的室上性心动过速
    - b. 伴有房颤的预激综合征
    - c. 1∶1 传导的房扑
    - d. 室性心动过速
- B. 其他心肺原因
  - 肺栓塞
  - 肺动脉高压
  - 心房粘液瘤
  - 心肌病(大面积心梗)
  - 左室心肌受限
  - 心包填塞
  - 主动脉流出道梗阻
  - 主动脉瓣狭窄
  - 肥厚性梗阻性心肌病

续表

Ⅲ. 脑血管病
椎基底动脉功能不全
基底动脉性头痛
Ⅳ. 可引起类似晕厥的其他疾病
A. 代谢性的
组织缺氧
贫血
过度通气导致的二氧化碳降低
低血糖
B. 心理性的
焦虑发作
癔病性眩晕
C. 癫痫发作

神经心源性(血管迷走神经性和血管减压性)晕厥 是可发生于正常人的常见的昏倒现象。是大约半数晕厥发作的原因。通常反复发作,并有诱因,如:过热或拥挤环境、饮酒、疲劳、疼痛、饥饿、站立时间过长或应激状态。

体位性(直立性)低血压 是30%老年晕厥患者的原因。常是由于服用降压药物过多或服用抗抑郁药物所致,也可因身体的去适应作用引起。亦可发生于自主神经功能紊乱时,周围神经病变(糖尿病、营养性的或淀粉样变)或中枢神经系统疾病(多系统萎缩症、帕金森氏病)。有些病例是特发的。

诊断思路

晕厥的原因仅是在发生时较明显,即使到医院就诊也很少留有线索。首先考虑是严重疾病的表现,如大面积出血或心肌梗死,可以是无痛的,以及心律失常。老年患者,无明显原因的晕厥,即使当患者就诊时无任何阳性发现,亦应警惕完全性心脏传导阻滞或快速心律失常。静脉穿刺或排尿时发生的意识丧失多提示为血管紧张度异常的良性病变。晕厥发作时患者的体位是很重要的线索,卧位发生的晕厥多不太可能是血管迷走神经性的,而提示心律失常或癫痫发作。另外,需要考虑服用的药物,包括非处方用药或健康保健补品,特别需要注意近期的变化。阳痿、直肠和膀胱括约肌功能障碍或出汗异常、神经系统检查异常,提示为原发的神经系统疾病。晕厥的诊断流程见图38-1。

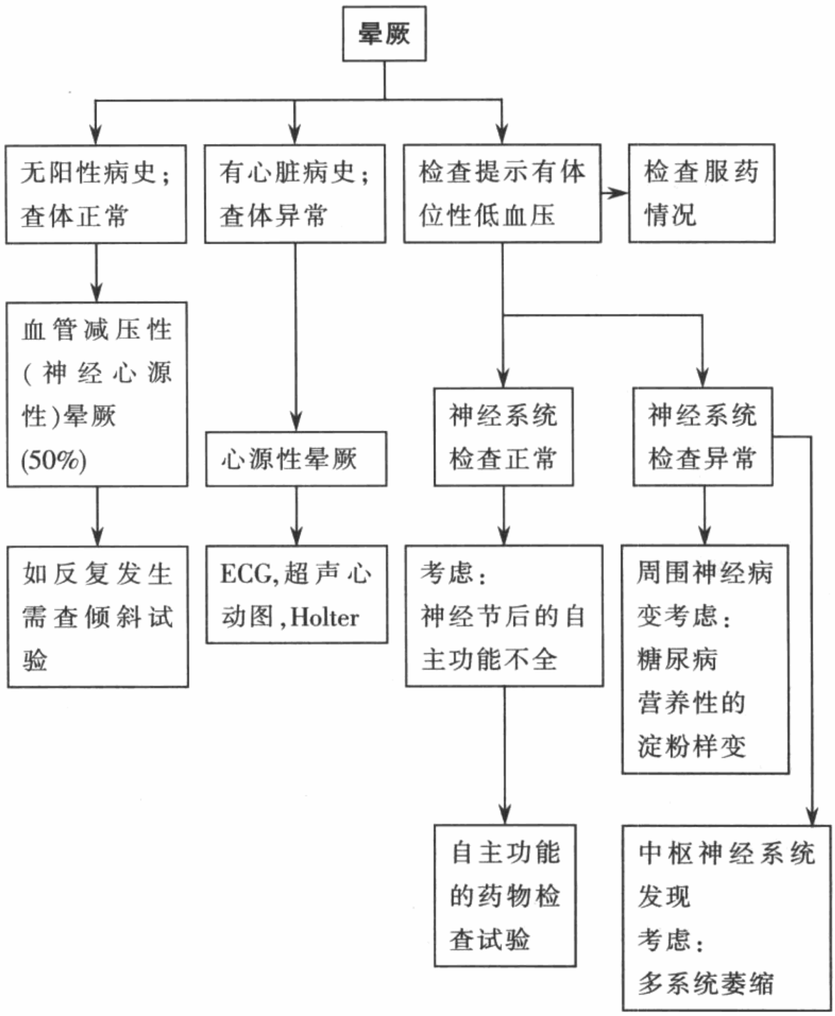


图 38-1 晕厥患者的诊断流程

℞ 治疗

治疗主要取决于根本病因。血管迷走神经性晕厥患者应该避免可引起发作的诱因和情况。与血容量不足有关的发作可通过补液增加前负荷预防。β-肾上腺素能拮抗剂（美托洛尔 25～50mg，bid；阿替洛尔 25～50mg，qd；或纳多洛尔 10～20mg，bid；均为起始剂量）是最常应用的药物；5-羟色胺再摄取抑制剂（帕罗西汀 20～40mg，qd，或曲舍林 25～50mg，qd）和丁氨苯丙酮 SR（150mg，qd）亦有效。盐皮质激素：氢化氟可的松（0.1～0.2mg，qd）或α激动剂：米多君（2.5～10mg，bid 或 tid）有助于反复发作血管迷走神经性晕厥的顽固患者，但存在

副作用，包括静息脉搏的增加，使其使用受到限制。经常发作血管迷走神经性晕厥或伴有 R-R 间期延长的患者的有效治疗是植入永久心脏起搏器。

应告诫体位性低血压的患者从床上或椅子上起来时要缓慢，而且要先活动双腿以促进肢端静脉的血液回流。因服药导致的晕厥如可能应停药。其他有效的治疗包括抬高床头、穿弹力袜、抗重力或抗晕服、盐负荷和药物治疗，如：拟交感胺类、单胺氧化酶抑制剂和 β-受体阻滞剂。

39 头晕和眩晕

患者各种各样的头部感觉或步态不稳常被描述为头晕。通过详细的询问病史，症状能被确定于更特异的神经学范畴中，其中，昏厥和眩晕是最重要的。

昏厥

昏厥通常被描述为头晕目眩，随后出现视物模糊和体位性摇摆。是一种脑缺血、缺氧或较少见的葡萄糖供给不足的症状。昏厥可以发生在任何原因引起的晕厥之前（第 38 章），并可伴随过度通气或低血糖发生。头晕目眩也可以是癫痫发作的前兆。慢性头晕还可是抑郁症患者常主诉的躯体不适症状。老年患者由于存在多种感觉缺陷，如脚的感觉受损和视力下降，常主诉慢性头晕和头昏，而非真性眩晕（多种感觉缺陷性眩晕）。

眩晕

是一种运动性错觉，最常见的是一种旋转感觉，通常由前庭系统功能紊乱所致，视觉或躯体感觉系统的异常亦可导致眩晕。常伴有恶心、体位性摇摆和步态共济失调，可被头部运动而诱发或加重。生理性眩晕是由于不熟悉的头部运动（晕船）或视觉—本体感觉—前庭系统的配合不当（高处俯视性眩晕、视觉性眩晕）所致。真性眩晕几乎从来不发生于晕厥前期。

病理性眩晕是由周围（迷路或第八对脑神经）或中枢神经系统病变所致。鉴别这些原因是诊断中重要的第一步（表 39-1）。

周围性眩晕　常较严重，伴有恶心和呕吐，可有耳鸣（耳内发胀的感觉），或听力丧失、苍白和出汗。几乎均会出现特征性的跳动性眼球震颤。眼震不随注视方向的改变而改变方向，为水平性眼震有旋转成

表 39-1 周围性和中枢性眩晕的鉴别

症状或体征	周围性(迷路的)	中枢性(脑干或小脑)
眼球震颤的方向	单向的;快相朝向健侧[a]	双向或单向
单纯水平性眼球震颤无旋转成分	不常见	常见
垂直的或单纯旋转性眼球震颤	不存在	可以有
注视	抑制眼球震颤和眩晕	不抑制
眩晕的严重程度	明显	常轻微
旋转方向	朝向快相	不一定
跌倒方向	朝向慢相	不一定
症状持续时间	有限(数分钟、数天、数周)但反复	可能是慢性的
耳鸣和/或耳聋	常有	常无
伴随中枢性异常	无	很常见
常见原因	感染(迷路炎),梅尼埃病,神经炎,缺血,外伤,中毒	血管性疾病,脱髓鞘性疾病,肿瘤

[a] 梅尼埃病中,快相的方向不定

分,并且快相朝向健侧,可被注视所抑制。患者感觉旋转的方向是朝向健侧,而跌倒方向则是朝向病变侧。没有其他神经系统异常表现。

急性单向性迷路功能不全可由感染、外伤或缺血引起。当不能发现特异性病因时,常用“急性迷路炎”(或“前庭神经炎”)这个非特异性术语来描述这种情况。发作时间较短,之后数天患者会遗留有轻微的位置性眩晕;可以反复发生。急性双向性迷路功能不全通常是由药物(氨基糖苷类抗生素)或酒精引起。复发性迷路功能不全在伴有耳蜗疾病的体征时,通常是由梅尼埃病(复发性眩晕伴有耳鸣和耳聋)所致。位置性眩晕通常被头侧卧所诱发。后骨半规管的良性发作性位置性眩晕(BPPV)特别常见;眼震的形式有一定特征(表 39-2)。尽管 BPPV 可以由头部外伤引起,但通常均是特发性的,一般在数周或数月后自发缓解。波及第八对颅神经的神经鞘瘤(听神经瘤)通常表现为听力丧失和耳鸣,有时因累及第七对和第五对颅神经而伴有面神经无力和感觉缺失。慢性的导致“无能力的”的眩晕,并有广场恐怖症的患者应怀疑精神性眩晕,其神经系统检查正常,无眼球震颤。

表 39-2 良性发作性位置性眩晕和中枢性位置性眩晕

特征	良性发作性位置性眩晕	中枢性位置性眩晕
潜伏期[a]	3～40 秒	无：立即出现眩晕和眼球震颤
易疲劳性[b]	有	无
适应性[c]	有	无
眩晕的强度	严重	轻微
再现性[d]	不一定	好

[a] 达到头部位置与症状出现之间的时间

[b] 随着诱发位置的维持，症状消失

[c] 随着重复试验症状减轻

[d] 检查期间症状产生的可能性

中枢性眩晕 需与伴有脑干或小脑异常征象相鉴别，如：构音障碍、复视、感觉异常、无力、肢体共济失调；有赖于病因，可有头痛表现。眼球震颤可以是任何方向的，即：垂直的或多向的，但常见的是单纯水平性眼球震颤无旋转成分。中枢性眼球震颤不被注视所抑制。中枢性眩晕可能是慢性、轻微的，常无耳鸣或听力丧失。常见病因是脱髓鞘性疾病、血管性疾病或肿瘤。眩晕可以是偏头痛的一个表现，但很少发生于颞叶癫痫。

诊断思路

头晕患者通常需要行诱发试验使症状重复出现。Valsalva 动作、过度换气或体位的改变可以诱发昏晕症状。最简单的诱发试验是患者坐在转椅上迅速旋转，观察患者是否能诱发出眩晕。如患者躺在床边，转动头部可诱发出眩晕，并有特征性眼球震颤，则可诊为良性位置性眩晕。如果怀疑第八对脑神经或中枢性眩晕（如：不存在周围性眩晕的体征或存在其他神经系统异常），则需要即刻进行中枢病变的检查评估。最常做的检查是后窝 MRI 扫描，并且有赖于诱发电位的结果或行椎基底动脉造影。前庭功能试验包括眼震电流描记法(calorics)，有助于鉴别中枢性或周围性原因。

℞ 治疗

急性眩晕的治疗包括卧床休息和服用前庭抑制性药物（表 39-3）。如眩晕持续数天以上，大多数学者鼓励患者行走活动，以诱导产生中枢性代偿机制。BPPV 可能对复位法有效，如 Epley 手法复位，以排空后骨半规管的微粒碎片（www.charite.de/ch/neuro/vertigo.html）。梅尼埃病可能对低盐（1g/d）饮食或利尿剂有效。

表 39-3 眩晕的治疗

药 物[a]	剂 量[b]
抗组织胺类	
美克洛嗪(氯苯甲嗪)	25～50mg 3次/日
茶苯海明(乘晕宁)	50mg 1～2次/日
异丙嗪(非那根)[c]	25～50mg 栓剂或肌注
苯二氮䓬类	
安定	2.5mg 1～3次/日
氯硝安定	0.25mg 1～3次/日
酚噻嗪系	
丙氯拉嗪[c]	5mg 肌注或 25mg 栓剂
抗胆碱能药[d]	
东莨菪碱	透皮贴剂
拟交感神经类[d]	
麻黄碱	25mg/天
复合制剂[d]	
麻黄碱和异丙嗪	25mg/天
运动疗法	
复位动作[e]	
前庭康复[f]	
其他	
利尿剂或低盐(1g/天)饮食[g]	
治疗偏头痛的药物[h]	
内耳外科手术[i]	
糖皮质激素[c]	

[a] 所有列出的药物均是经美国食品与药品管理局批准的，但大多数均未批准用于治疗眩晕

[b] 通常指成人口服(除非有另外说明)起始剂量；需要逐渐增加剂量达到维持量

[c] 仅用于急性眩晕

[d] 仅用于运动病

[e] 用于良性发作性位置性眩晕

[f] 用于眩晕除外梅尼埃病和位置性的

[g] 用于梅尼埃病

[h] 用于偏头痛相关性眩晕(见第34章预防性抗偏头痛药物一栏)

[i] 用于外淋巴瘘和难治性梅尼埃病的病例

40 急性视力丧失和复视

临床评估

准确的检查双眼的裸眼(或矫正)视力是很重要的。另外的检查包括:瞳孔检查、眼运动、定向力和视野。裂隙灯检查能除外角膜感染、外伤、青光眼、眼葡萄膜炎和白内障。检眼镜检查视神经盘和视网膜通常需要予1%托吡卡胺和2.5%去氧肾上腺素散瞳,但少数患者有诱发闭角性青光眼发作的危险。

通过手指对诊法行视野作图,可以对视觉通路上的病变进行定位(图40-1);而正规的检查必须是用视野计,检查的目的是确定病变部位在视交叉处,还是前或后。如盲点仅限于单侧眼,则提示病变位于视交叉之前,影响视神经或眼球;强烈的手电筒光可以显示瞳孔传入障碍,可通过病史和目镜检查确诊。如为双颞侧偏盲则提示病变位于视交叉(例如:垂体瘤,脑膜瘤)。同侧视野缺损提示视交叉后的病变,可累及视神经束、外侧膝状体、视放射或视皮质(例如:卒中、肿瘤、脓肿)。建议对所有伴有双颞侧或同侧偏盲的患者进行神经影像学检查。

短暂的或突然的视力丧失

一过性黑矇(短暂性单眼盲)通常发生于视网膜栓塞或同侧颈动脉严重狭窄时。视网膜中心动脉持续闭塞导致典型的眼底表现:中央凹呈樱桃红色的乳白色、梗死的视网膜。凡有视网膜供血不足的患者均应立刻评价其卒中危险因子(如颈动脉粥样硬化斑块、心脏病、心房纤颤)。

椎基底动脉供血不足或栓塞可能与一过性黑矇相混淆,这是由于许多患者错误的将症状描述为左眼或右眼视力丧失,而实际上是双眼左半或右半视野偏盲。视皮质血流中断导致视力突然变灰,通常伴有闪电样光亮或其他症状如轻度的偏头痛。此时病史是做出正确诊断的唯一途径。患者需准确描述视力丧失的方式、持续时间以及是否伴有其他神经系统症状(如复视、眩晕、麻木或无力),这些都有助于鉴别大脑前动脉或后动脉供血不足。

恶性高血压可因出现视网膜渗出、出血和棉絮状斑(神经纤维层局部出血)以及视神经乳头水肿而导致视力丧失。在视网膜静脉主干或分支闭塞时,眼底检查可见伴有广泛视网膜出血的静脉扩张、变暗。在老年性黄斑变性时,典型的眼底表现为色素上皮广泛的隆起和瘢痕形

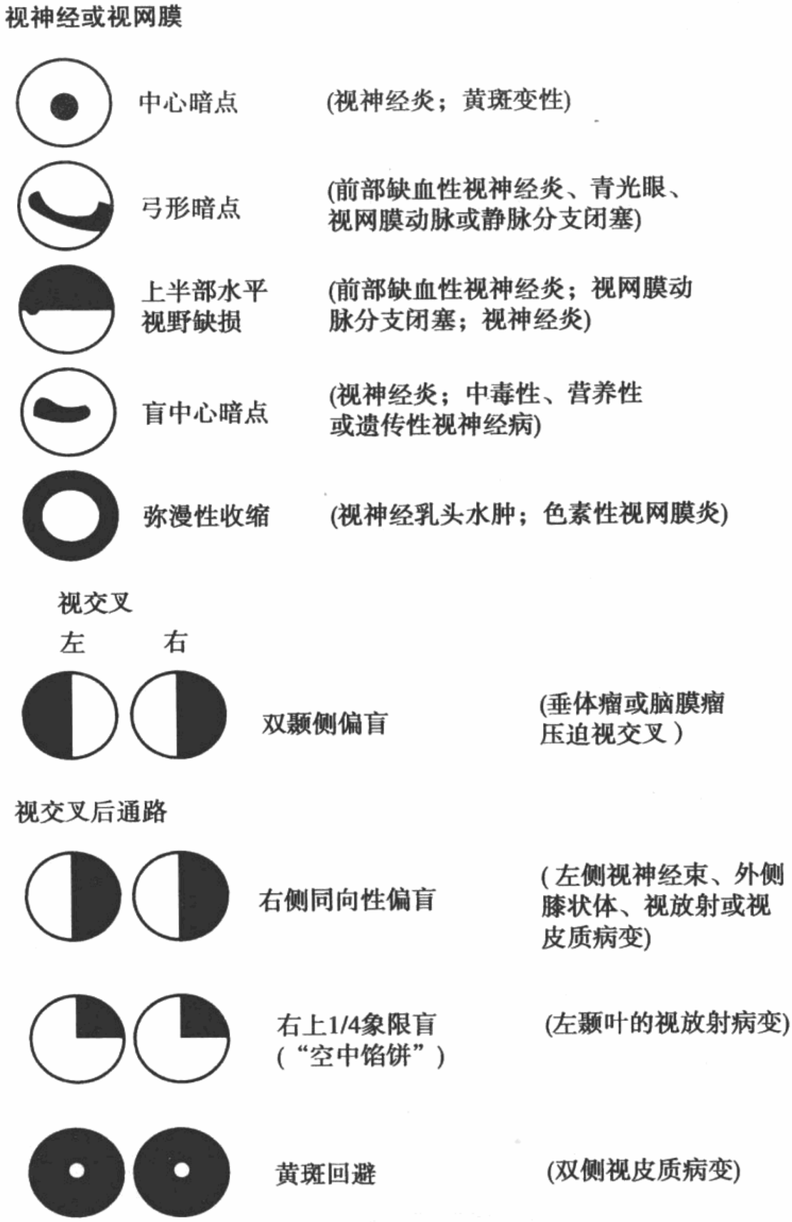


图 40-1 影响视觉通路的病变引起的视野缺损

成，以及视网膜下新生血管膜缺血，这会导致中心视力突然丧失。闪电样光亮和漂浮物的出现提示新出现的玻璃体脱离。玻璃体从视网膜脱离在年龄较大的患者中是常见的更年期疾病。玻璃体脱离一般无害，除非脱离产生了足够的力量导致视网膜脱离。玻璃体出血可见于有视网膜新生血管形成的糖尿病患者。

视乳头水肿是指由于颅内压增高引起的同侧视乳头水肿。临床表现常见短暂的视物模糊，但视力通常不受影响。仅在视乳头水肿严重、持续时间较长、伴有黄斑渗出或出血时才会影响视力。此时应行神经系统影像学检查以除外颅内占位。除外颅内占位后应行腰椎穿刺术以明确颅内压升高情况。通过上述检查假性脑瘤（特发性颅内高压）是一种除外诊断，多见于年轻、肥胖的女性，有些患有隐匿性大脑静脉窦血栓形成。治疗上给予乙酰唑胺、行反复腰穿、并减轻体重，有些患者需行腰椎腹腔分流术或视神经鞘开窗术。视神经炎是单侧视乳头水肿和视力丧失的常见原因之一，但很少影响双眼。若炎症位于球后，在病程早期时眼底可为正常表现。典型患者为 15～45 岁的女性，表现为眼球运动时疼痛。糖皮质激素的应用可加快重症患者的恢复，治疗方案为静脉注射甲泼尼龙（1g/天，3 天），之后口服泼尼松（1mg/kg/天，11 天）。如核磁共振显示多发性脱髓鞘病变，还应考虑给予多发性硬化的治疗。前部缺血性视神经病变（AION）是由于睫状后动脉供血不足导致的前部视神经梗死。临床表现为通常在觉醒时发生的突发性视力丧失和无痛性视乳头水肿。在病因上对于非动脉炎性（特发性）和动脉炎性的鉴别诊断很重要。动脉炎性缺血性前部视神经病变是由于颞动脉炎所致，其治疗需立即应用糖皮质激素。出现急性视乳头水肿或风湿性多肌痛表现的老年患者需行血沉检查。

复视

复视患者的眼球运动试验通常提示眼偏移异常。然而，当复视所见两个影像之间的角距很小时，眼球运动受限是很微小而难于察觉的。此时，眼球遮盖试验有助于诊断。遮盖患者任一只眼，让其注视远处目标，观察另一只眼所固定的位置。如果没有发现异常，则换另一只眼重复此试验。如为真性复视，此试验中可发现双眼位置不在一条直线上，尤其当头转动或向某方向倾斜时这种症状更严重。

复视的常见病因见表 40-1。孤立的眼运动神经麻痹的物理检查表现为：

- 第Ⅲ对视神经：此神经损伤导致眼睑下垂、眼球偏向下方及颞侧，引起垂直性和水平性复视。瞳孔散大提示第 3 对视神经直接受压，此时尤须考虑到后交通动脉瘤压迫所致。
- 第Ⅳ对视神经：此神经损伤导致垂直性复视伴有眼球旋转。患眼轻度上斜，且在内收时眼球下视受限。患者会通过将头偏向未受损侧来代偿（如右侧第 4 视神经受损时头偏向左侧）。
- 第Ⅵ对视神经：此神经损伤导致水平性复视伴有内斜视，患眼不能内收。

表 40-1 复视常见病因

脑干梗死(眼球反侧偏斜,核麻痹或分支麻痹)
微血管梗死(第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对视神经麻痹)
肿瘤(脑干、海绵窦、眶上裂、眼眶)
多发性硬化(核间性眼肌麻痹、眼运动神经麻痹)
动脉瘤(第Ⅲ对视神经)
颅内压升高(第Ⅳ对视神经)
脑膜炎(细菌性、真菌性、肉芽肿性、肿瘤性)
颈动脉窦瘘或血栓形成
带状疱疹
Tolosa-Hunt 综合征(痛性眼肌麻痹综合征)
Wernicke-Korsakoff 综合征(韦-科综合征)
肉毒中毒
重症肌无力
Guillain-Barré 综合征或 Fisher 综合征
Grave 病
眶内假瘤
眶肌炎
外伤
眼眶蜂窝织炎

孤立的眼运动神经麻痹常见于高血压或糖尿病患者。这些患者的复视通常在治疗数月后自愈。若出现多发性眼运动神经麻痹或弥散性眼肌麻痹的明显表现提示重症肌无力的可能。在这类病例中,瞳孔常为正常,可无全身无力的表现。不能用单一眼运动神经麻痹解释的复视还可见于恶性肿瘤、真菌性脑膜炎、Grave 病、Guillain-Barré 综合征、Fisher 综合征或 Tolosa-Hunt 综合征。

41 瘫痪和运动障碍

瘫痪或肌力下降

概述 随意肌收缩力或控制力的丧失常被患者描述为“无力”或灵活性丧失。首先应判断神经系统的哪个部分受损。判断损伤部位在上运动神经元(如大脑皮质区运动神经元及其延皮质下白质下行的轴突、内囊、脑干和脊髓)还是在运动单位(如位于脊髓腹侧神经的下运动神经元和位于脊髓神经根及周围神经的轴突、神经肌肉接头、骨骼肌)是

很重要的。一般来说：

- 上运动神经元功能障碍：引起肌张力增高（肌痉挛）、深反射亢进、Babinski 征阳性。
- 下运动神经元功能障碍：引起肌张力下降、反射减弱、肌萎缩。

表 41-1 总结了神经系统不同部位损伤的临床表现。表 41-2 列出了由不同主要累及部位所致肌力丧失的常见原因。

表 41-1　神经系统不同部位损伤引起肌力下降的临床表现的差异

损伤部位	肌力下降的表现	相关的临床表现
上运动神经元		
大脑皮质	轻偏瘫（面部和上肢受累明显，或下肢受累明显）	病侧感觉丧失、癫痫发作、同侧偏盲或象限盲、失语、失用、眼球凝视
内囊	轻偏瘫（面部、上肢、下肢可同时受累）	对侧感觉减退、同向偏盲或象限盲
脑干	轻偏瘫（上下肢受累、面部可不受累）	眩晕、恶心、呕吐、共济失调、构音困难、眼球运动障碍、不同程度的意识障碍、Horner 综合征
脊髓	如中段颈髓及以上平面受累则为四肢轻瘫	有明确的感觉水平、肠道和膀胱功能障碍
	如下段颈髓或胸髓受累则为轻截瘫	
	损伤平面以下轻偏瘫（Brown-Séquard 综合征）	对侧损伤平面以下痛觉或温度觉丧失
运动单位		
脊髓运动神经元	弥漫性肌力下降，可累及控制言语和吞咽的肌肉	肌束性阵颤和肌肉萎缩、感觉不受累

续表

损伤部位	肌力下降的表现	相关的临床表现
脊髓神经根	根性无力	皮区感觉丧失、压缩性损伤通常有根性疼痛
周围神经		
多发性神经病变	远端肌肉肌力下降，足部肌力下降常重于手部，常为对称性的	远端感觉丧失，通常足部重于手部
单神经病变	单一神经支配的肌肉肌力下降	单一神经支配区域感觉丧失
神经肌肉接头	疲劳性无力，视觉常受累并出现复视和眼睑下垂	感觉功能不受累，生理反射不受累
肌肉	近端肌肉肌力下降	感觉功能不受累，生理反射仅在病情严重时减弱，可出现肌肉压痛

表 41-2 肌力下降的常见病因

上运动神经元
大脑皮质：缺血、出血、颅内占位病变(原发或转移性肿瘤、脓肿)、颅外占位病变(硬膜下血肿)、退行性病变(肌萎缩侧索硬化)
皮质下白质病变/内囊：缺血、出血、颅内占位病变(原发或转移性肿瘤、脓肿)、免疫性疾病(多发性硬化)、感染(进行性多病灶脑白质病)
脑干：缺血、免疫性疾病(多发性硬化)
脊髓：脊髓外压迫(颈椎强直、转移性肿瘤、硬膜外脓肿)、免疫性疾病(多发性硬化、横贯性脊髓炎)、感染(AIDS相关性脊髓病、HTLV-1相关性脊髓病、脊髓痨)、营养缺乏(亚急性复合退化)
运动单位
脊髓运动神经元：退化性病变(肌萎缩侧索硬化)、感染(脊髓灰质炎)
脊髓神经根：压迫性病变(退行性椎间盘病变)、免疫性疾病(Guillain-Barré综合征)、感染(AIDS相关性多发性神经根病、Lyme病)

《问梦得》(佚)　　令狐楚

《途次大梁雪中奉天平令狐相公书问兼示新什因思曩岁从此拜辞形于短篇以申仰谢》(《全唐诗》卷三五八)　　刘禹锡

诗云:"远守宦情薄,故人书信来。"大和五年冬,刘禹锡出长安,赴苏州,经汴州时作。

《令狐相公自天平移镇太原以诗申贺》(《全唐诗》卷三六〇)

刘禹锡

《旧唐书·文宗纪》下云:"(大和六年二月甲子朔),以(令狐)楚检校右仆射,兼太原尹、北都留守、河东节度使。"

《答梦得》(佚)　　令狐楚

《重酬前寄》(《全唐诗》卷三六〇)　　刘禹锡

诗云:"吴苑晋祠遥望处，可怜南北太(一作'大')相形。"据《元和郡县图志》卷十三《河东道》二《太原府·晋阳县》云:"晋祠……在县西南十二里。"诗作于令狐楚在太原、刘禹锡在苏州之时。

〔附〕《送令狐相公赴太原》(《全唐诗》卷四四九)　　白居易

《和白侍郎送令狐相公镇太原》(《全唐诗》卷三六〇)　　刘禹锡

《寄梦得(六言)》(佚)　　令狐楚

《酬令狐相公六言见寄(六言)》(《全唐诗》卷三五六)　　刘禹锡

诗云:"吴苑燕辞人去，汾川雁带书来。"据《元和郡县图志·河东道·太原府》云:"汾水贯中城南流。"

《怀苏州刘郎中》(佚)　　令狐楚

《酬令狐相公秋怀见寄》(《全唐诗》卷三五八)　　刘禹锡

诗云:"相去数千里,无因同一杯。殷勤望飞雁,新自塞垣来。"⑨

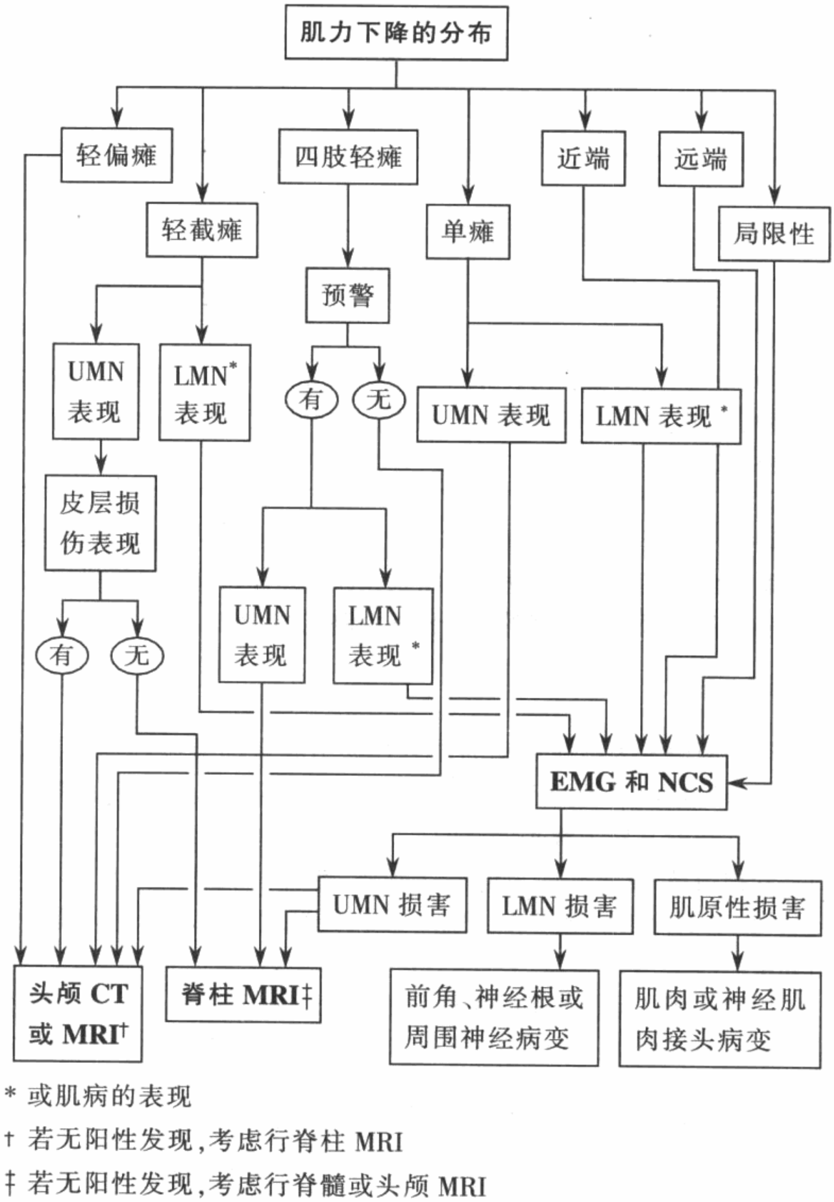


图 41-1 对肌力下降患者的初次诊治流程图。CT:计算机体层摄影,EMG:肌电图,LMN:下运动神经元,MRI:磁共振显像,NCS:神经传导研究,UMN:上运动神经元

肌阵挛 是指由于多灶性病变所致的快速、短暂而不规则的运动。病因同扑翼样震颤,常为弥漫性脑病所致。心跳骤停、弥漫性脑缺氧后可出现多灶性肌阵挛。氯硝西泮、丙基戊酸、巴氯芬可用于治疗。

张力障碍 是指一个或多个关节出现的被动、固定的异常姿势。

姿势变动时常出现奇形怪状的动作，伴有肌张力增高的伸展性或扭曲性姿势。张力障碍可表现为全身性或局灶性（如痉挛性斜颈、眼睑痉挛）。抗胆碱能类、苯二氮䓬类、巴氯芬和抗惊厥药可能有效。局部注射肉毒毒素对某些局灶性张力障碍有效。

舞蹈手足徐动症 为舞蹈病（快速的、跳动式的运动）与手足徐动症（缓慢的、扭曲的动作）的复合形式。这两种运动障碍常同时存在，并以其一为主要表现。舞蹈运动在风湿性舞蹈病（Sydenham 舞蹈病）和 Huntington 病中为主要表现，而手足徐动症在某些脑性瘫痪中为主要表现。慢性精神抑制药物应用会导致迟缓性运动障碍，此时舞蹈手足徐动症表现在面颊、舌和下颌部。苯二氮䓬类、利血平、小剂量安定类药物可抑制舞蹈手足徐动运动，但往往效果不佳。

抽动症 是指固定性的、无目的运动，如眨眼、抽鼻子、清嗓子。抽动秽语综合征（Gilles de la Tourette syndrome）为一种少见，但严重的复合性抽动症，它包括运动性抽动（尤其是面部、颈部、肩部抽动）、发音抽动（咕哝、构词）和"行为抽动"（秽语、模仿言语），目前病因不清。氟哌啶醇常可减轻抽动发作频率和程度。

42 失语与言语障碍

失语是指言语或书写的形成或理解障碍。临床上可通过评价患者命名、自主发音、对语言的理解、复述、阅读和书写能力的评价而判断其程度。失语与言语障碍的分类见表 42-1，常见的失语类型现述如下。

表 42-1 失语症的临床特点和伴随症状

	理解力	言语复述力	命名力	流利性
Wernicke 失语	受损	受损	受损	保持或提高
Broca 失语	保持（除语法外）	受损	受损	下降
完全性失语	受损	受损	受损	下降
传导性失语	保持	受损	受损	保持
经皮层的非流利性（运动性）失语	保持	保持	受损	受损
经皮层的流利性（感觉性）失语	受损	保持	受损	保持

续表

	理解力	言语复述力	命名力	流利性
孤立性失语	受损	模仿言语	受损	无目的性言语
混乱性失语	保持	保持	受损	保持（除思考用词的停顿外）
纯词聋	仅听觉理解力受损	受损	保持	保持
单纯的失读症	仅阅读理解力受损	保持	保持	保持

引自 M-M Mesulam：哈氏内科学第16版，p146

Wernicke 失语

临床表现　尽管患者发音符合语法、是有节律而流利的，但其言语在词语应用、句子结构及时态上存在错误，且有创造新词及言语混乱的表现，故他人是无法理解的。患者的文字及语言理解力严重受损，同时阅读、书写及复述能力也受到损伤。但患者本人对这些缺陷不能认知。其他相关症状包括顶叶损伤所致感觉缺失及同向偏盲。运动功能障碍很少见。

病因　病变位于大脑外侧裂后部周围区域。大多由于大脑中动脉(MCA)下支供血区域栓塞性闭塞所致，少见病因有出血、肿瘤、脑膜炎或脓肿。

Broca 失语

临床表现　患者言语稀少、缓慢、费力，常因思考用词而停顿，如电报文样，并常有构音障碍；患者所说出的语言可能被缩减到很短或单个的单词。命名和复述能力也受到损伤。大多数患者还存在严重的书写功能障碍。但对文字及语言的理解力相对保持。且患者本人能意识到自身的言语缺陷，且感到沮丧。如损伤面积大，可出现严重的偏瘫及双眼向病侧偏斜。常伴有对侧面部及上肢肌力轻度下降。但感觉障碍很少出现，视野不受影响、是完整的。而面、舌部的失用很常见，完成口唇部的模拟动作或指令动作有困难。

病因　病变位于大脑半球优势侧额下回后部（Broca 区），外侧裂

上部和脑岛周围皮质和皮质下也受损。常由大脑中动脉上分支的血管病变所致，少见病因有颅内肿瘤、脓肿、转移瘤、硬膜下出血或脑膜炎。

完全性失语

是指言语和语言功能各方面均受损。患者不能阅读、书写或复述，对所听到语言的理解能力也很差。能表达的语言很少且言语不流利。常伴有偏瘫、偏身感觉缺失和同向偏盲。为 Wernicke 区和 Broca 区联合受损的表现，常见病因为供应优势半球侧的大脑中动脉闭塞(少见病因有出血、创伤或肿瘤)。

传导性失语

患者对语言和文字的理解基本未受影响，言语流利，但常有言语混乱的表现，且复述能力严重受损。Wernicke 区、Broca 区之间的联系中断。多为栓塞性病变，累及优势半球顶叶的缘上回、颞上区或弓形束。

失语的辅助检查

CT 或 MRI 通常可确定病变的部位和性质。血管造影有助于特殊的血管性综合征的确诊。

Rx 治疗

言语治疗对某些类型的失语可能有效。

43 睡眠障碍

睡眠障碍是临床医生最常见到的问题。成年人中有一半以上经历过偶尔的失眠，15%～20%存在慢性睡眠障碍。

诊断思路

患者的主诉有多种情况。(1)入睡或维持睡眠障碍(失眠)；(2)白天困倦、乏力或疲惫；(3)睡眠中出现异常行为(梦游症、快速动眼睡眠期(REM)行为异常、周期性夜间腿部运动等)；或(4)与时差、轮班相关的生理节律紊乱及睡眠时相延迟综合征。详细的睡眠习惯情况及睡眠同伴提供的线索(如严重打鼾、驾驶过程中入睡)是作出诊断的基础。至少持续 2 周每天对睡眠-工作-用药情况的记录也有助于诊断。需每天记录工作和睡眠的时间(包括白天的打盹、夜间阵发性觉醒)以及用

药和饮酒情况(包括咖啡因的摄入、催眠药的使用)。客观的睡眠监测对评价睡眠暂停、嗜睡发作、快速动眼期行为异常、周期性夜间腿部运动及其他可疑的睡眠异常是必要的。

失眠

失眠或睡眠不充分可分为入睡困难(入睡障碍性失眠)、经常或持续觉醒(睡眠觉醒障碍性失眠)和充分睡眠后仍持续性困倦(不可恢复性睡眠)三种类型。持续一至数天的失眠称为暂时性失眠,典型原因是由于精神压力、睡眠时间改变或环境因素(如时差变化)所致。持续数天到3周的失眠称为短期失眠,常由于较长时间的应激(如手术恢复期或短时间内患病)所致。持续数月到数年的失眠成为长期失眠(慢性失眠),与短期失眠不同的是应行彻底检查以确定是何原因。慢性失眠常时轻时重,可自发或由于精神紧张而加重。

外源性失眠 短暂性境遇性失眠可在睡眠环境改变(如睡在不熟悉的酒店或医院)、重要生活事件发生前后或焦虑情绪下发生。治疗上给予行为治疗,并间断给予安眠药及解除精神压力。睡眠卫生不当的特点为睡前行为方式和(或)卧室环境不利于睡眠。此时尽力避免睡前剧烈运动、保持有利于睡眠的卧室环境以及保证规律的起床时间较服用安眠药更为重要。

心理生理性失眠 此类患者入睡前即认为自己夜间不能入睡。此时应特别关注睡眠卫生和修正患者认为不能入睡的心理。应选择行为治疗。

药物因素 咖啡因可能是失眠最常见的药理因素。尽管许多患者用酒精和尼古丁放松身心和促进睡眠,但它们也可能干扰睡眠。许多处方药,包括抗抑郁药、拟交感神经药和糖皮质激素都可导致失眠。此外,严重的反跳性失眠可由于急速停用安眠药所致,特别是使用大剂量短半衰期的苯二氮草类药物之后。因此,安眠药应使用小至中剂量,总疗程应控制在2～3周内,并且在停药前应逐渐减量。

运动异常 伴有不宁腿综合征的患者主诉有小腿和足部有蚁走感,以致不可抵抗地总想活动下肢,且这种感觉在夜间更明显。治疗上可给予多巴胺能药物(普拉克索0.25～1.0mg/日,8pm,罗匹尼罗0.5～4.0mg/日,8pm)。伴有周期性肢体运动障碍的患者在非快速动眼睡眠期每20～40秒发作一次刻板而有节律性的踇趾伸展和足背屈动作。这种现象存在于1%的人群中。治疗上可给予多巴胺能药物或苯二氮草类药物。

神经系统疾病相关的失眠 许多神经系统疾病可通过间接的非特

异性机制(如颈部或腰部疼痛)或损害产生和控制睡眠有关的中枢神经结构而引起睡眠障碍。常见的可能影响睡眠的疾病包括各种原因的痴呆、癫痫、帕金森病和偏头痛。

精神疾病相关的失眠 大约80%的精神障碍患者主诉有睡眠障碍。其根本原因可能为抑郁、躁狂、焦虑或精神分裂症。

内科疾病相关的失眠 在哮喘患者中,由于气道反应性每天存在变化,从而导致哮喘症状在夜间、尤其是睡眠时加重。此外,治疗哮喘的药物如含茶碱化合物、肾上腺能激动剂或糖皮质激素本身也会影响睡眠。而吸入性糖皮质激素对睡眠无影响,故可作为口服激素的替代药物。心肌缺血也会影响睡眠。睡眠呼吸暂停造成的交感神经张力增高可导致心肌缺血的发生。患者主诉魇梦或生动的梦境。心肌缺血可导致夜间阵发性呼吸困难,出现平卧位加重的肺淤血。其他与失眠相关的疾病还有慢性阻塞性肺病、甲状腺功能亢进、绝经期、胃食管反流。

Rx 治疗

原发性失眠 原发性失眠是一种排除性诊断。应首先给予行为治疗,去除焦虑情绪和不良境遇的影响;可给予控制情绪障碍或焦虑的药物治疗;注意创造良好的睡眠卫生环境,在失眠严重时间断给予安眠药治疗。认知疗法着重于让患者了解正常睡眠的特性、睡眠周期、运用灯光疗法、视觉意向疗法以阻止有害思想入侵的方法。行为改变包括限定上床时间、制定日程表以及仔细地适应睡眠环境。短效苯二氮䓬受体激动剂的正确应用对治疗有效,可选择扎来普隆(5～20mg)、唑吡坦(5～10mg)或三唑仑(0.125～0.25mg)。对急性失眠用药时间最大为2～4周,对慢性失眠可间断给药。有些患者应用小剂量镇静性抗抑郁药(如曲唑酮25～100mg)也有效。

睡眠过度(白天过度困倦)

从患者主诉的疲乏中区分出困倦是较困难的。白天困倦的量化可通过多次睡眠潜伏期试验(MSLT)来评价。此试验方法是于白天在标准条件下反复测定睡眠潜伏期。睡眠过度的常见病因总结于表43-1。

睡眠暂停综合征 睡眠中的呼吸功能障碍是白天过度困倦和(或)夜间睡眠障碍的常见原因之一,在美国约有2百万～5百万的患者。其发生机制包括气道阻塞(阻塞性睡眠暂停)、呼吸驱动力下降(中枢性睡眠暂停)或两种因素混合存在(混合性睡眠暂停)。过度肥胖、仰卧

表 43-1 白天过度嗜睡患者的评价

病史和体格检查	诊断评价	诊断	治疗
肥胖、打鼾、高血压	连接呼吸监测装置的多道睡眠描记检查	阻塞性睡眠呼吸暂停	持续气道正压通气、耳鼻喉科手术（如悬雍垂上腭咽成形术）、口腔器具、药物治疗（如普罗替林）、减肥
猝倒、入睡前发生幻觉、睡眠麻痹、家族史	可进行多次睡眠潜伏期试验的多道睡眠描记检查	发作性睡病-猝倒综合征	觉醒促进药（如莫达非尼、哌醋甲酯）、抑制快速动眼睡眠的抗抑郁药（如普罗替林）、遗传学咨询
腿不宁综合征、睡眠紊乱、疾病诱发（如贫血、肾功能衰竭）	连接双侧胫骨前肌诱发脑电图装置的多道睡眠描记检查	睡眠中周期性肢体运动障碍	如果可能应对诱发疾病进行治疗，多巴胺激动剂（如普拉克索）、苯二氮䓬类药（如氯硝西泮）
睡眠紊乱、疾病诱发（如哮喘）和/或药物治疗诱发（如茶碱）	睡眠—觉醒每日记录	失眠症（见文章内容）	如果可能应治疗诱发疾病和/或改变治疗药物、行为治疗、短效苯二氮䓬受体激动剂（如唑吡坦）

位、镇静药物应用(尤其是酒精)、鼻腔阻塞以及甲状腺功能低下都可导致气道阻塞。睡眠暂停在超重的男性和老年人中发病率高,而常常未被诊断。治疗包括纠正上述因素、气道正压辅助通气、口内装置,有时也可进行外科手术(见第137章)。

发作性睡病(见表43-2) 该病表现为白天过度困倦以及在觉醒期出现快速动眼睡眠期相关的表现(猝倒、睡眠幻觉、睡眠麻痹)。猝倒常在情绪激动(如大笑或悲伤)时诱发,出现四肢或面部的肌张力降低。白天过度困倦常于青春期开始出现,而其他表现发生较晚。该病发病率为1/4000。分布于下丘脑神经元的神经肽类增食欲素 orexin(下丘泌素 hypocretin)可调节睡眠/觉醒周期,并对发作性睡病的发生起作用。睡眠研究证实该病患者白天睡眠潜伏期短,且快速动眼睡眠转换快。

表43-2 发作性睡病症状发生率

症 状	发生率(%)
白天过度困倦	100
睡眠障碍	87
猝倒	76
入睡前发生的幻觉	68
睡眠麻痹	64
记忆障碍	50

℞ 治疗

嗜睡的治疗目前可应用一种新型觉醒促进药——莫达非尼,常规剂量200～400mg/d,单次给药。也可选用传统的觉醒促进药例如哌醋甲酯(10mg每日2次～20mg每日4次)、匹莫林、右苯丙胺或甲基苯丙胺,尤其对于难治患者。适当的夜间睡眠时间和打盹也是治疗的方法。三环类抗抑郁药普罗替林(10～40mg/d)、氯米帕明(25～50mg/d)及选择性血清素摄取抑制药氟西汀(10～20mg/d)对猝倒、入睡前发生的幻觉和睡眠麻痹的治疗有效。

生理节律性睡眠障碍

失眠或睡眠过度表现为睡眠时间紊乱多于睡眠发生障碍。这种情况可能为(1)器质性的——由于下丘脑睡眠生理节律定速器缺陷或(2)环境相关性的——由于外界刺激(昼夜周期)所致。环境相关性所致生理节律性睡眠障碍包括时区变化综合征、轮班工作睡眠障碍。睡

眠时相延迟综合征的特点为入睡时间和觉醒时间较正常延迟。晨起时亮光光线疗法或晚间应用褪黑素治疗可能有效。睡眠时相提前综合征时睡眠发生时间提前且觉醒时间也提前。晚间亮光光线疗法可能有效。

44 呼吸困难

定义

呼吸困难是指异常的自觉呼吸不适感。其严重程度根据引起呼吸困难所需要的体力强度来判断。呼吸困难发生于呼吸作功过量时。

病因

心脏病

• 心脏病患者最常见的出现呼吸困难的原因是由于毛细血管压增高，有时是由于呼吸肌疲劳。肺活量和肺顺应性下降和气道阻力增高也是呼吸困难发生的原因。

• 其程度分为劳力性呼吸困难→端坐呼吸→夜间阵发性呼吸困难→静息时即有呼吸困难发生。

• 心源性呼吸困难的诊断有赖于对心脏病的认识，例如：心肌梗死的病史，可闻及 S_3、S_4，杂音，心脏扩大，颈静脉充盈，肝肿大和周围水肿(见 126 章)。可反映左室功能的客观检查(超声心动图、放射性核素心室显像术)对诊断常有帮助。

气道阻塞性疾病(见 133 章)

• 从肺外大气道到肺内小气道任何部位均可发生阻塞。

• 急性吸气相呼吸困难提示上气道阻塞。体格检查可闻及吸气时喘鸣音并可见锁骨上窝凹陷。

• 急性发作性的呼气相喘息提示由哮喘所致的可逆性的气道阻塞。

• 慢性、进行性加重的呼吸困难以肺气肿和慢性心力衰竭为代表。

• 慢性咳嗽伴咳痰为典型的慢性支气管炎和支气管扩张症的表现。

弥漫性肺实质性疾病(见 136 章) 许多肺实质性疾病(如结节病和各种尘肺)可出现呼吸困难表现。呼吸困难一般在疾病进程早期即有表现。体格检查可见典型的呼吸急促和吸气末啰音。

肺栓塞(见 135 章) 呼吸困难是肺栓塞最常见的症状。反复发生的肺栓塞可表现为反复发生的呼吸困难，呼吸急促也常出现。

胸壁或呼吸肌疾病(见 137 章) 重度脊柱侧弯可导致慢性呼吸困难，且通常会导致肺源性心脏病。只有在严重脊柱畸形时才出现呼吸功能异常。双侧膈肌麻痹的患者在站立位无呼吸困难表现，但会出现

严重的端坐呼吸和仰卧位反常呼吸运动。

诊断思路

举例描述引起呼吸困难所需体力劳动的程度以及不同情况下是否有区别。

- 当可疑急性上气道阻塞时,颈部侧位片或上气道纤维光镜检查可提供诊断帮助。
- 当慢性上气道阻塞时,呼吸流量—容积曲线显示吸气流量中断,提示存在胸腔外气道阻塞。
- 肺气肿所引起的呼吸困难反映为呼气流速(FEV_1)减低,及一氧化碳弥散功能(DLco)减低。
- 表现为发作性呼吸困难的哮喘患者在无症状期肺功能可以为正常。

心源性呼吸困难和肺源性呼吸困难的鉴别总结于表 44-1。

表 44-1 心源性呼吸困难和肺源性呼吸困难的鉴别

• 详细的病史:呼吸系统疾病所致呼吸困难较心脏疾病更为渐进;夜间加重在两者中都常出现。
• 体格检查:通常有明显的心脏或肺部疾病体征。当呼吸困难仅在劳力时出现时静息状态下的体格检查可能无阳性发现。
• 脑钠肽(BNP):在心源性呼吸困难时升高而肺源性呼吸困难时无变化。
• 肺功能检查:呼吸系统疾病仅在肺功能显示阻塞性肺病(FEV_1、FEV_1/FVC 减少,小于预计值 80%)或限制性肺病(整个肺容量减少,小于预计值 80%)时出现呼吸困难。
• 心室功能测定:在心源性呼吸困难时左室射血分数在静息时和/或运动时通常减低。

- 心源性呼吸困难通常开始时表现为劳力时喘息并逐渐进展加重(数月至数年)直至静息时即有呼吸困难。
- 心源性和肺源性呼吸困难患者都可出现端坐呼吸。发生于睡眠觉醒时的夜间阵发性呼吸困难则是慢性心力衰竭的特征性表现。
- 慢性阻塞性肺病引起呼吸困难的过程较心脏病所引起者更为缓慢。
- 当病因不清时应行肺功能检查。当诊断不明确时肺功能激发试验对诊断有帮助。
- 呼吸困难的治疗有赖于病因的明确。

45 咳嗽和咯血

咳嗽

咳嗽可因炎症性、机械性、化学性及温度刺激刺激咳嗽受体所引起。

病因

• 炎症性——咽喉炎、气管炎、支气管炎、肺炎、肺脓肿所致呼吸道和肺泡水肿、充血。

• 机械性——吸入微粒异物(如灰尘),或气道受压(如肺部肿瘤、异物、肉芽肿、支气管痉挛)。

• 化学性——吸入刺激性气体,包括吸烟。

• 温度刺激——吸入过热或过冷的空气。

诊断思路

诊断(图 45-1):需结合病史

• 病程——急性或慢性。

• 伴有发热或喘息。

• 痰量和性质——患有"吸烟性咳嗽"的吸烟者必须观察痰液性质、颜色或痰量的改变。

• 临时性或季节性因素——季节性咳嗽可能是"咳嗽变异型哮喘"的表现。

• 是否有患病的危险因素——环境暴露为发病诱因者提示可能为职业性哮喘或间质性肺病。

• 既往史——既往有反复发生肺炎病史,尤其伴有大量脓痰者可能为支气管扩张症。慢性吸烟性咳嗽发生性质改变时要警惕支气管肺癌的可能。慢性充血性心衰也会出现咳嗽。

• 药物——注意患者是否服用血管转换酶抑制剂(ACEI)? ACEI发生慢性咳嗽的不良反应发生率为5%～20%。

急性病程伴有发热提示为急性病毒性或细菌性感染。病毒感染后持续性咳嗽提示为炎症感染后咳嗽。鼻后滴漏综合征为慢性咳嗽的常见原因。夜间咳嗽提示可能为慢性鼻窦滴漏或食管反流。

体格检查可帮助判断是上呼吸道或下呼吸道或肺实质疾病。

• 喘鸣音提示上气道梗阻;哮鸣音提示支气管痉挛为咳嗽发生的原因。

• 吸气中期湿啰音提示呼吸道疾病(如慢性支气管炎)。

• 吸气末期细湿啰音提示发生于间质纤维化和心功能衰竭。

• 胸部 X 光片可显示肿瘤、感染、间质性疾病或结节病肺门淋巴结肿大影。

• 高分辨 CT(HRCT)有助于病因不明的慢性咳嗽的诊断。

• 肺功能检查有助于阻塞性或限制性肺病的鉴别。

• 痰液检查有助于恶性或感染性疾病的鉴别。

• 纤维支气管镜检查有助于支气管内疾病的诊断。

并发症　(1)由于短暂的静脉回流减少所致晕厥;(2)肺大泡破裂所致气胸;(3)肋骨骨折——可见于其他方面正常的患者。

Rx 治疗

• 首先应尽可能针对病因治疗。去除 ACEI 和吸烟的影响。

• 若病因不能明确,可试用吸入性抗胆碱药(如异丙托铵 2～4 喷,一天 4 次),或吸入性 β 受体激动剂(如沙丁胺醇),或吸入性激素(如曲安西龙)。当用于刺激性咳嗽的治疗时,吸入性激素在 7～10 天应有效。

• 伴有大量咳痰时不宜使用镇咳药。此时痰液可通过补充足量水分、应用化痰药和超声雾化器清除。碘化甘油(30mg,一天 4 次)有助于哮喘或慢性支气管炎咳痰的治疗。

• 当刺激性咳嗽严重时,可应用麻醉类镇咳药,如可待因(15～30mg 起始至一天 4 次),或非麻醉类镇咳药如右美沙芬(15mg,一天 4 次)。

咯血

咯血包括痰中带血和大量咯血。

病因(表 45-1)

表 45-1　咯血的鉴别诊断

非下呼吸道来源
上呼吸道(鼻咽部)出血
胃肠出血
气管支气管来源
肿瘤(支气管肺癌、支气管内转移瘤、Kaposi 肉瘤、支气管炎类癌)
支气管炎(急性或慢性)
支气管扩张症
支气管内结石
气道创伤
异物

续表

肺实质来源
肺脓肿
肺炎
结核病
马杜拉分枝菌病（“真菌球”）
Goodpasture 综合征
先天性肺含铁血黄素沉着症
Wengener 肉芽肿
狼疮肺
肺挫伤
原发性血管疾病
动静脉畸形
肺栓塞
肺静脉高压（尤其见于二尖瓣狭窄）
肺动脉气囊导管术操作所致肺动脉破裂
其他/少见原因
肺子宫内膜异位症
系统性凝血疾病、抗凝药物或溶栓药物应用

支气管炎和肺炎为咯血的常见原因。肿瘤也是原因之一，尤其在吸烟者和咯血持续存在时。肺部转移性肿瘤很少发生咯血。肺栓塞和感染可出现咯血。弥漫性咯血见于血管炎累及肺时。5%～15%的咯血原因不明。

诊断思路

诊断（图 45-2）　首先要确定出血是来源于呼吸道。咯血前常有咳嗽的症状。

- 病史有助于诊断：年轻女性不伴有其他症状的慢性咯血提示支气管腺瘤。
- 吸烟者出现咯血、体重下降、食欲减退提示恶性肿瘤。
- 咯血伴有急性胸膜性疼痛提示肺梗死；痰中带血伴有发热或寒战提示肺炎。

体格检查也有助于诊断：胸膜摩擦音的出现提示肺栓塞或其他累及胸膜的疾病（如肺脓肿、球孢菌病、血管炎）；舒张期隆隆样杂音提示二尖瓣狭窄；局部喘鸣音提示支气管肺癌。

胸部X光片对初步诊断也很重要。正常胸片不能除外肿瘤或支气管扩张症。胸片中可见液气平提示肺脓肿或肿瘤所致阻塞性肺不

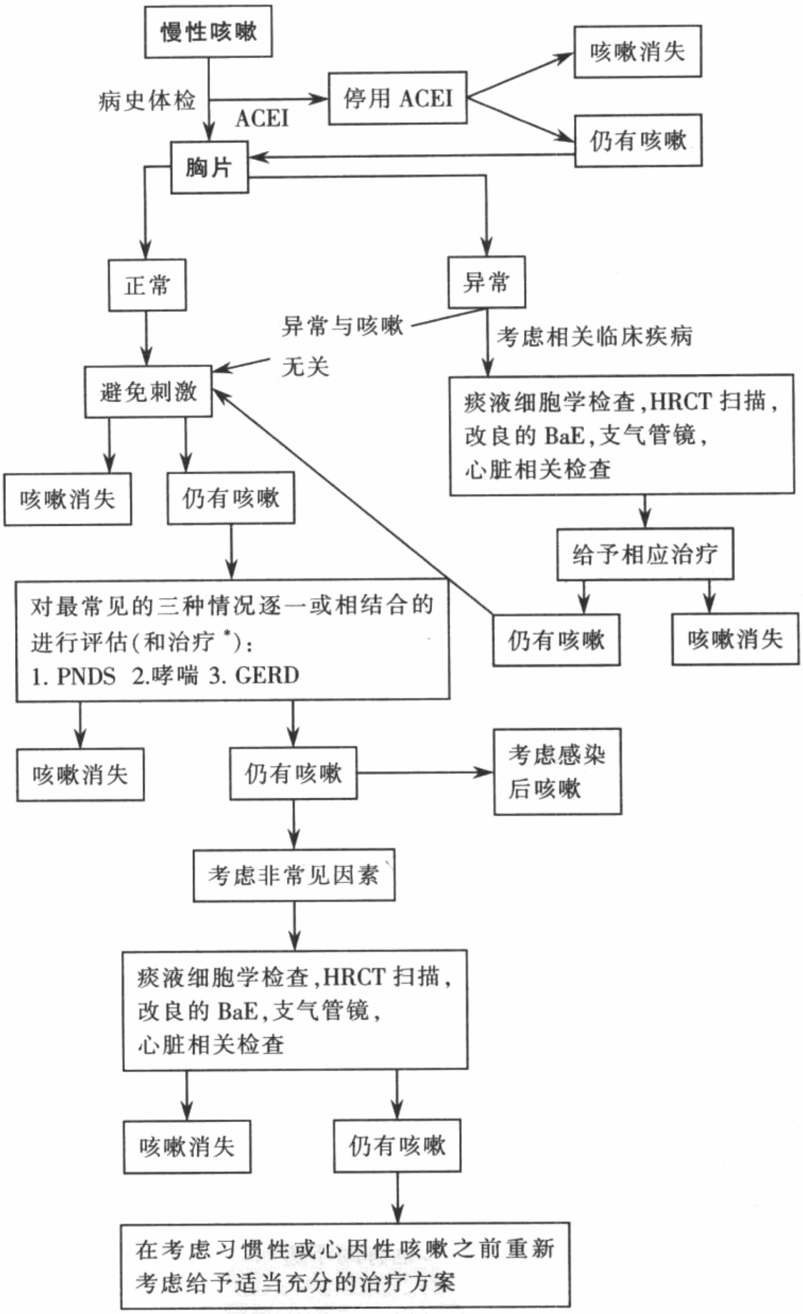


图 45-1 慢性咳嗽的诊断流程。 ACEI:血管转换酶抑制剂;BaE:钡剂上消化道造影;GERD:反流性食道炎;HRCT:高分辨 CT;PNDS:鼻后滴漏综合征;* 针对于假定的诊断给予治疗或给予经验性治疗

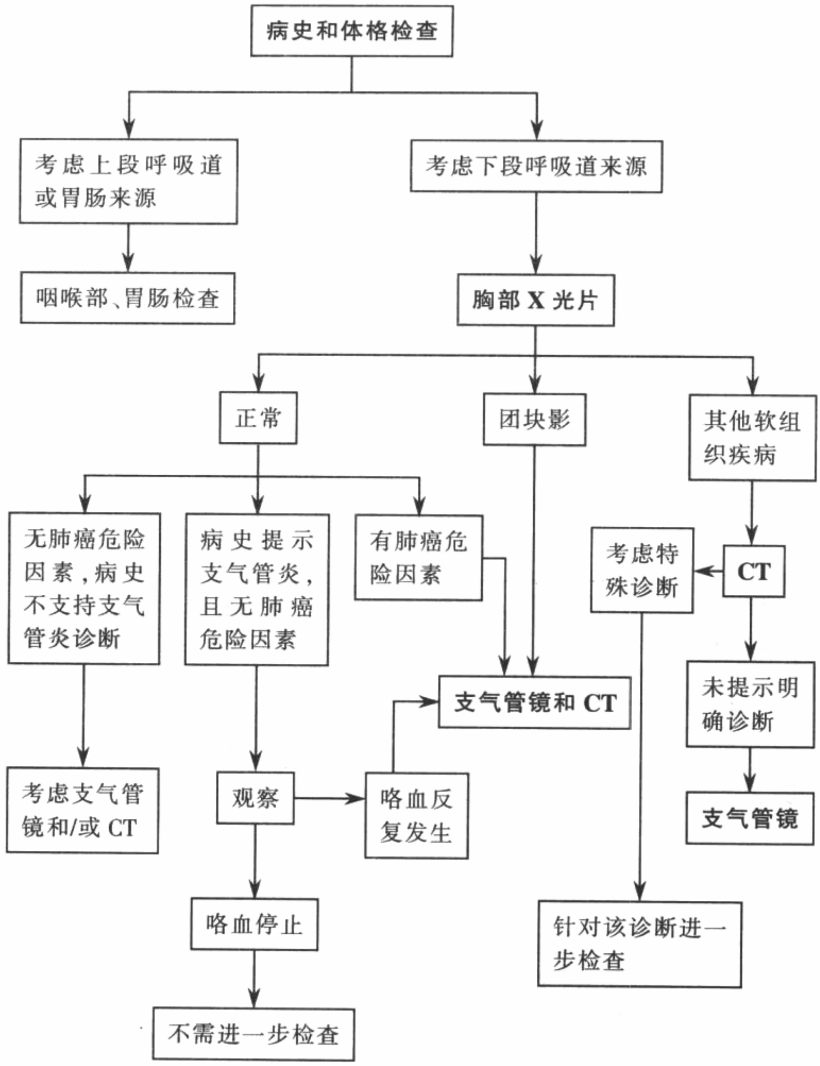


图45-2 咯血的诊断思路

张。应进一步行CT检查。

大多数患者需接受纤维支气管镜检查。硬质支气管镜有助于对大量出血或近段气道出血时的诊断，也有助于进行气管内插管。

治疗

- 治疗原发病。
- 首先要卧床休息及给予阿片类镇咳药(可待因15～30mg，或二氢可待因酮5mg每4～6小时一次)。

• 大咯血(>600ml/d)以及由于出血被吸入所致呼吸减弱的患者,需在近旁备有吸痰器和气管插管的条件下被密切监测,以便进行选择性气管插管将出血侧肺与健侧肺隔离开。在大咯血时,保持气道交换是首要重要的,此时需配有双腔支气管内插管的吸引装置。

• 选择药物治疗还是手术治疗通常是根据出血的解剖部位和患者的基础肺功能决定。

• 局部外周肺组织出血可通过在纤支镜直视下经气囊导管行肺叶或肺段填塞术止血。中心部位肺组织出血可通过激光凝血止血。严重肺功能损减的咯血患者可选择支气管动脉栓塞术治疗。

46 紫绀

紫绀是指由于循环血中还原血红蛋白含量增高[>50g/L(>5g/dl)]导致皮肤和/或粘膜变蓝。

中心性紫绀

中心性紫绀是由于动脉血氧饱和度下降所致。当动脉血氧饱和度≤85%时紫绀明显。但在皮肤较黑的患者中动脉血氧饱和速低至75%时也不一定表现出明显紫绀。

• 肺功能受损:由于通气功能或弥散功能受损导致循环血中还原血红蛋白增多,通常见于肺炎、肺水肿和慢性阻塞性肺病(COPD);伴有紫绀的 COPD 患者通常存在红细胞增多症。

• 解剖性静脉分流:未经氧合的静脉血分流入动脉系统导致循环血中还原血红蛋白增多,见于先天性心脏病或肺动静脉瘘。

• 吸入气中氧分压低:当海拔>2400 米(>8000 英尺)时紫绀会逐渐出现。

• 异常血红蛋白:高铁血红蛋白血症、硫化血红蛋白血症以及其他氧合能力低的异常血红蛋白都可引起紫绀(见哈氏内科学第 16 版,第 91 章)。

周围性紫绀

此时动脉血氧饱和度正常,是由于局部血流减少导致毛细血管中氧的释放增多所致。血管收缩发生于冷空气暴露、心输出量减少(休克时,见第 14 章)、心力衰竭(见第 126 章),以及伴有动脉阻塞或血管痉挛的周围血管病变(见第 128 章)(表 46-1)。局部的(如血栓性静脉炎)或全身的(如缩窄性心包炎)静脉高压可加重紫绀。

表 46-1 发绀病因

中心性发绀
动脉血氧饱和度下降
大气压降低—高海拔
肺脏功能受损
肺泡低通气
肺通气/灌注不匹配(肺泡低通气的灌注)
氧弥散功能障碍
解剖分流
某种类型先天性心脏病
肺动静脉瘘
多发肺内小血管分流
血红蛋白异常
高铁血红蛋白血症
硫化血红蛋白血症
碳氧血红蛋白血症(非真性发绀)
周围性发绀
心输出量下降
暴露于寒冷中
末梢血流重新分布
动脉阻塞
静脉阻塞

诊断思路

• 询问发病年龄(出生时出现发绀提示先天性心脏病)和诱发因素(药物或化学物质导致异常血红蛋白)。

• 区分中心性和周围性发绀可借助检查甲床、口唇、粘膜。周围性发绀更为主要表现于甲床部位,给予末梢加温后发绀减轻。

• 检查杵状指(趾):杵状改变表现为指、趾部位远端部分选择性增粗。杵状改变可能存在遗传因素、特发因素或由于其他多种病因伴发获得因素。通常而言,杵状改变与发绀同时出现多见于先天性心脏病,偶见于肺脏疾病(肺脓肿、肺动静脉分流,无合并症阻塞性肺病)。

• 胸部查体明确有无肺病、肺水肿或先天性心脏病杂音证据。

• 如果发绀局限于末梢,应评估外周血管阻塞情况。

• 获得动脉血气评测动脉氧饱和度。当吸入100%氧气,应重复检测;如果氧饱和度不能增加至95%以上,可能存在未经肺脏血管内

分流(如:右向左心脏内分流)。

• 评价异常血红蛋白需借助血红蛋白电泳、光谱分析和高铁血红蛋白水平检测。

---

47 水肿

定义

软组织肿胀是由于组织间隙液体积聚所致。水肿液是由血浆滤出,从血管内移至组织间隙。成年人可发觉的全身性水肿提示液体量≥3L,肾脏水钠潴留是水肿出现的必要条件。水肿的分布对病因有重要的指导意义。

局部性水肿 局限于特定的器官或血管床,较易区别于全身性水肿。单侧末梢水肿通常由于静脉或淋巴回流受阻(如:深静脉血栓形成,肿瘤阻塞,原发性淋巴水肿)。瘫痪时低垂末梢的静止性水肿也可出现。过敏反应("血管性水肿")和上腔静脉阻塞可能出现面部局部水肿。双侧低垂末梢水肿可能存在局部病因,如:下腔静脉阻塞、腹水压迫、腹部包块。腹水(腹腔内积液)和胸腔积液(胸膜腔积液)作为独立的局部性水肿,多出现于感染或肿瘤。

全身性水肿 软组织肿胀呈现全身性弥漫分布。双侧低垂末梢肿胀,多于站立数小时后症状加重,肺水肿通常由于心脏疾病所致。晨起眼窝水肿通常提示肾脏疾病,钠排出下降。腹水和低垂末梢及阴囊水肿通常提示肝硬化或慢性心功能衰竭。在慢性心功能衰竭时,心输出量下降,有效动脉循环血量减少,这两者导致肾脏灌注下降,静脉压力增高,相应的,由于肾脏血管收缩,肾内血流重新分布以及直接钠潴留效应(包括去甲肾上腺素、血管紧张素Ⅱ和继发高醛固酮水平)导致钠潴留。

肝硬化时,动静脉分流降低有效肾脏灌注,导致钠潴留。肝内血管阻力增加产生门脉高压,腹水积聚。血浆白蛋白水平降低和腹压增加促使下垂末梢水肿。

在肾病综合征,大量肾性白蛋白丢失导致血浆胶体渗透压下降,液体漏出移至组织间隙,有效血容量下降刺激肾脏潴钠。

在急性或慢性肾功能衰竭,如果钠摄取超过肾脏排钠能力,因而导致肾小球滤过显著下降。如果伴随较低水平非白蛋白[总蛋白<54g/L(5.4g/dl)],任何病因(如:肾病、营养缺乏状态、慢性肝病)导致严重的低白蛋白血症[<25g/L(2.5g/dl)]使得血浆胶体渗透压下降导致水肿。

较为少见引起全身性水肿的病因:特发性水肿,见于生育年龄女

性，表现为反复快速体重增加和水肿的综合征；甲状腺机能减退症，典型表现为胫前粘液性水肿；药物性水肿，如糖皮质激素、雌激素、噻唑烷二酮类、血管扩张剂；妊娠；饥饿状态再进食。

治疗

基本治疗为确定和治疗水肿的潜在病因（见图 47-1）

限制钠摄入（<500mg/日）可以阻止水肿进一步加重。慢性心功能衰竭和肝硬化患者，卧床休息可加强限盐。辅助性穿长袜和抬高水肿的低垂部位有助于组织间隙液体移动。如果存在显著的低钠血症

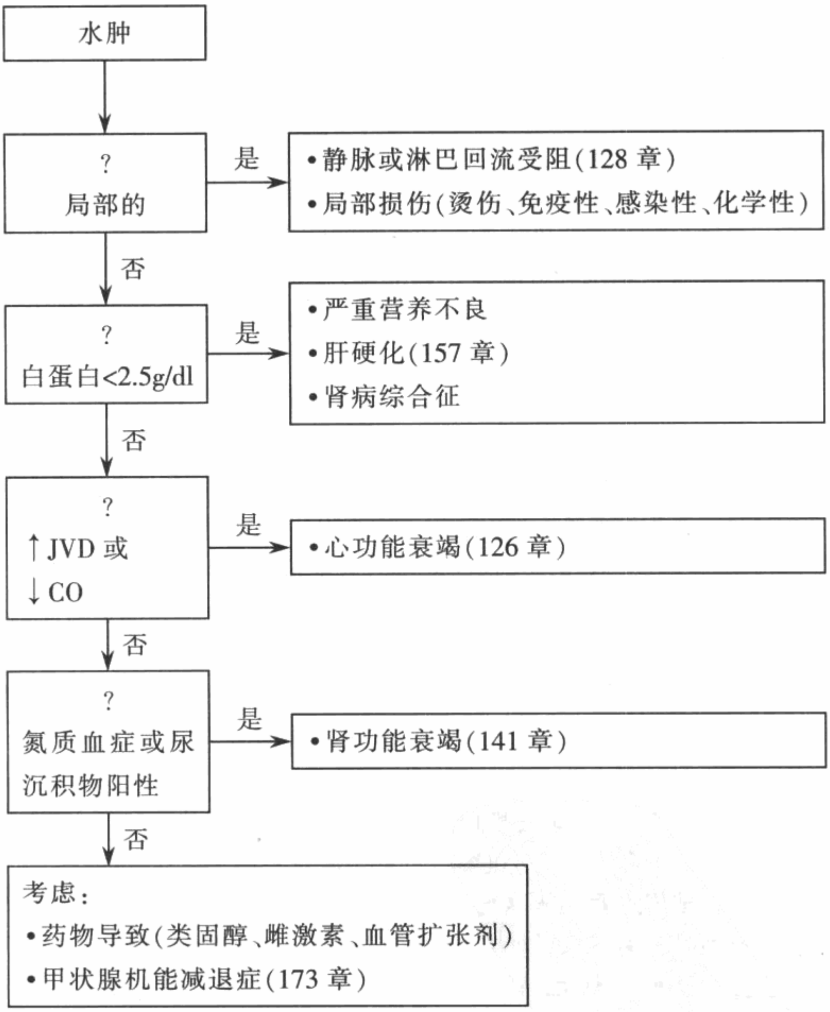


图 47-1 水肿的诊断流程。JVD：颈静脉怒张；CO：心输出量

(＜132mmol/L)，应注意限水(＜1500ml/d)。明显的外周水肿、肺水肿、慢性心功能衰竭、限盐不充分时应使用利尿剂(表 47-1)。利尿剂并发症见表 47-2。

使用利尿剂体重下降应控制在每日 1～1.5kg。远曲小管利尿剂("保钾")或美托拉宗与袢利尿剂联合使用可增强效应。需要指出的是，肠壁水肿时口服利尿剂吸收下降，导致疗效欠佳，当治疗后体重减轻至目标水平，利尿剂要减量。

在慢性心功能衰竭(126 章)时，由于可能出现心输出量下降和肾前性氮质血症，应避免利尿剂过量使用。同时，还需避免出现利尿剂导致低钾血症，后者增加洋地黄中毒倾向。

在肝硬化和其他肝脏疾病导致水肿时，螺内酯作为利尿剂选择之一，有可能导致酸中毒或高钾血症，可考虑同时加用噻嗪类或小剂量袢利尿剂。然而，容量不足可导致肾功能衰竭。过度使用利尿剂可能出现低钠血症、低钾血症及碱中毒，这些均可能加重肝性脑病(157章)。

表 47-1 水肿利尿剂使用*

药物	常用剂量	备 注
袢利尿剂(可口服或静脉使用)		
呋塞米	40～120mg，qd 或 bid	短效；强效；GFR 较低时仍有效
布美他尼	0.5～2mg，qd 或 bid	可用于对呋塞米过敏患者
利尿酸	50～200mg，qd	长效
远曲小管，排钾		
氢氯噻嗪	25～200mg，qd	首选；引起低钾血症；GFR＞25ml/min 使用
氯噻酮	100mg，qd 或 qod	长效(达 72 小时)；引起低钾血症；GFR＞25ml/min 使用
美托拉宗	1～10mg，qd	长效；引起低钾血症；GFR 较低仍有效，特别适合联合使用袢利尿剂

续表

药物	常用剂量	备　注
远曲小管,保钾		
螺内酯	25～100mg,qd至qid	高钾血症;酸中毒;抑制醛固酮;男性乳腺发育;阳痿;闭经;服药2～3天出现;避免肾功能衰竭使用或与ACE抑制剂或补钾药物联合使用
阿米洛利	5～10mg,qd或bid	高钾血症;疗效逊色于螺内酯
氨苯蝶啶	100mg,bid	高钾血症;疗效逊色于螺内酯;肾结石

* 见表17-2,GFR:肾小球滤过率

表47-2　利尿剂并发症

常　见	不　常　见
容量下降	(噻嗪类、呋塞米)
肾前性氮质血症	胰腺炎(噻嗪类)
血钾丢失	听力障碍(袢利尿剂)
低钠血症(噻嗪类)	贫血、粒细胞减少症、血小板减少症(噻嗪类)
代谢性碱中毒	
高胆固醇血症	
高血糖症(噻嗪类)	
高钾血症(保钾类)	
低镁血症	
高尿酸血症	
高钙血症(噻嗪类)	
胃肠道症状	
皮疹(噻嗪类)	

48 恶心、呕吐和消化不良

恶心和呕吐

恶心是指紧迫欲吐的感觉，通常为呕吐的前奏或伴随呕吐出现。呕吐是指被迫性胃内容物经口腔排出体外。作呕是在呕吐之前当阵阵规律吸气活动返流胃内容物缓和地排出，而无恶心和腹部膈肌收缩。反刍是指回流，反嚼和胃内食物再吞咽。

病理生理机制 由于腹肌和膈肌收缩，导致腹内压快速增高，胃底和胃食管括约肌松弛，使得胃内容物推入食管。胸腔内压力增加进一步推进胃内容物至口腔。反射性软腭抬高及声门关闭保护鼻咽部和气管，这样就完成了一次呕吐过程。呕吐是由脑干的两个部位控制的，分别为呕吐中枢和化学感受器触发区域。化学感受器触发区域激活，将冲动传至控制呕吐动作的呕吐中枢。

病因学 恶心和呕吐提示许多异常状态(表 48-1)。

表 48-1 恶心和呕吐的病因

腹膜内	腹膜外	药物治疗/代谢性异常
阻塞性疾病	心肺疾病	药物性
幽门梗阻	心肌病	肿瘤化疗
小肠阻塞	心肌梗死	抗生素
结肠阻塞	迷路疾病	抗心律失常药物
肠系膜上动脉综合征	运动病	地高辛
肠道感染	迷路炎	口服降糖药物
病毒性	恶性肿瘤	口服避孕药物
细菌性	颅内异常	内分泌/代谢疾病
感染性疾病	恶性肿瘤	妊娠
胆囊炎	出血	尿毒症
胰腺炎	脓肿	酮症酸中毒
阑尾炎	脑积水	甲状腺及甲状旁腺疾病
肝炎	精神疾病	肾上腺功能不全

续表

腹膜内	腹膜外	药物治疗/代谢性异常
运动异常	厌食症和神经性贪食症	中毒
胃轻瘫	抑郁症	肝衰竭
假肠梗阻	心因性呕吐	乙醇
功能性消化不良	术后呕吐	
胃食管反流病	周期性呕吐综合征	
胆绞痛		
腹部辐射		

评估 仔细询问病史，包括详细的用药史及呕吐的特点和时限。举例：呕吐主要出现在晨起提示妊娠、尿毒症、酒精性胃炎；带有恶臭的呕吐提示远端肠梗阻或胃—结肠瘘；喷射性呕吐提示颅内压增高；进食中或进食后不久即呕吐提示精神因素或消化性溃疡。伴随症状也很有意义：美尼埃氏病伴有眩晕、耳鸣，消化性溃疡呕吐后腹痛减轻，胃轻瘫时早饱。腹平片检查可以发现肠梗阻。上消化道造影（the upper GI series）可用于显示近端胃肠道动力及粘膜情况。其他一些研究建议进行胃排空扫描（糖尿病胃轻瘫）和头颅 CT 检查。

并发症 粘膜撕裂（Mallory-Weiss 综合征）、脱水、营养不良、龋齿和齿质腐蚀、代谢性碱中毒、低钾血症和吸入性肺炎导致食管破裂出血（Boerhaave 综合征）。

Rx 治疗

首先应明确病因，针对病因治疗。有效的止吐治疗取决于原发病、患者反应和副作用。抗组胺药物如乘晕宁、氢氯化异丙嗪对内耳功能异常导致恶心有效。抗胆碱类药物如东莨菪碱对运动疾病导致的恶心有效。氟哌啶醇和吩噻嗪派生出的药物如普鲁氯嗪对于轻度恶心和呕吐有效，但镇静、低血压、帕金森症状为其常见副作用。选择性多巴胺阻滞剂如胃复安在治疗严重的恶心、呕吐，特别是治疗胃轻瘫时，优于吩噻嗪。在化疗之前止吐病因预防用药为静脉胃复安用药。西沙必利作为胃轻瘫治疗首选药物，为外周止吐药物，避免了胃复安导致中枢神经系统症状。奥丹西隆和 palosetron、5-羟色胺受体阻断剂及糖皮质激素用于肿瘤化疗时止吐。异米尼儿，神经激肽受体阻滞剂，对于强烈致吐药物如顺铂导致恶心有效。红霉素对于一些胃轻瘫患者有效。

消化不良

消化不良是指一系列上腹不适症候群包括烧心、返流及消化不良(上腹不适或疼痛)。这些症状毫无疑问是由胃食管返流病(GERD)导致。

病理生理机制　GERD 是由于胃酸返流进入食管导致,病因为胃动力异常或内脏传入神经高敏。促进 GERD 形成的因素较为广泛:胃内容物增加(大量进食、胃郁积或胃酸分泌过多)、物理因素(卧位、弯腰时间过长)、腹压增高(衣服过紧、肥胖、腹水、妊娠)、食管下段括约肌收缩性下降(疾病如:硬皮病、吸烟、抗胆碱能类药物、钙离子拮抗剂)。食管裂孔疝也可导致酸进入食管。

自然病程　有报道每日 7%或每月有 40%的美国人有烧心症状。功能性消化不良定义为超过 3 个月无器质性病变的消化不良。60%具有消化不良症状的患者为功能性消化不良。而由于幽门螺杆菌感染或服用非甾体类药物导致消化性溃疡的患者仅占 15%。

多数患者食管并未损伤,仅 5%的患者发展成为食管溃疡,有些形成食管狭窄。8%～20%的患者发展成为腺上皮化生,最终形成Barrett 食管,并有可能发展成为腺癌。

食管外表现包括哮喘、咽炎、慢性咳嗽、吸入性肺炎、慢性支气管炎、睡眠呼吸暂停、牙槽炎、口臭和呃逆。

评估　出现吞咽困难、吞咽疼痛不能解释的体重减轻、反复呕吐导致脱水、异常出血或可触及的肿块或淋巴结肿大症状,这些多提示进行进一步检查,包括 X 线照相、内镜检查及外科评估。无上述预警症状的患者多进行经验性治疗。超过 45 岁的患者应检测幽门螺杆菌。若阳性进行幽门螺杆菌根除治疗,患者对根除幽门螺杆菌治疗效果不佳,超过 45 岁或出现上述预警症状的患者需进行上消化道内镜检查。

Rx 治疗

减轻体重;抬高床头;避免大量进食、吸烟、咖啡、酒精、巧克力、高脂饮食、柑桔类果汁和非甾体类消炎药物以避免 GERD。广泛应用抗酸药物。临床试验证实无论有无食管腐蚀,质子泵抑制剂(奥美拉唑)比组胺受体阻滞剂(雷尼替丁)更为有效。幽门螺杆菌根除治疗详见第 150 章。西沙必利可刺激胃排空。奥美拉唑加西沙必利是理想的治疗组合。

外科手段(Nissan 胃底折叠术和 Belsey 术式)仅用于极少数药物治疗无效患者。临床试验显示两者优势相当。

49 体重减轻

既往体健的患者，出现非故意的显著的体重减轻常常为潜在的系统性疾病的先驱症状。常规病史询问应包括体重的变化。数天内体重的波动表明液体潴留或丢失，长期下降则提示组织的丢失。体重在6～12个月下降5%值得进一步检查。

病因

引起体重减轻的病因很多(表49-1)。在老年患者中常见病因为抑郁症、肿瘤、良性胃肠疾病。相对年轻患者常见病因为糖尿病、甲状腺功能亢进症、神经性厌食症及感染，特别是艾滋病。

表49-1 体重减轻病因

肿瘤	药物
内分泌及代谢性	抗生素
甲状腺功能亢进症	非类固醇抗炎药物
糖尿病	5-羟色胺吸收抑制剂
嗜铬细胞瘤	二甲双胍
肾上腺功能减退症	左旋多巴
胃肠疾病	ACE抑制剂
吸收不良	其他药物
阻塞	口腔疾病
恶性贫血	年龄相关因素
心脏疾病	生理性改变
慢性缺血	味觉和嗅觉功能减退
慢性充血性心力衰竭	功能性残疾
呼吸系统疾病	神经源性疾病
肺气肿	中风
慢性阻塞性肺病	帕金森氏病
肾功能不全	神经肌肉异常
风湿性疾病	痴呆
感染	社会因素

续表

艾滋病	孤独
结核	经济困难
寄生虫感染	精神和行为因素
亚急性细菌性心内膜炎	抑郁症
	焦虑症
	丧偶
	酒精中毒
	进食障碍
	活动和锻炼增加
	特发性

临床特征

进行大量的辅助检查前，首先应明确体重减轻何时出现。如果没有明确的资料，可借助于皮带凹槽或者衣服尺寸的变化来明确是否存在体重减轻。

询问病史时，应包括发热、疼痛、气短或咳嗽、心悸及神经系统疾病的表现。此外，注意胃肠道症状(包括进食困难、吞咽困难、食欲减退、恶心、排便习惯改变)询问。问诊时，还应询问旅游史、烟酒史及药物使用情况；既往患病情况和手术史，及家族史。需要评估艾滋病高危因素，及经济情况(这有可能影响进食状况)。

体格检查首先为测量体重和掌握生命体征。检查皮肤是否苍白、黄疸、肿胀，有无手术瘢痕及系统性疾病常见的皮肤红斑。检查有无口腔鹅口疮、牙科疾病、甲状腺肿大、淋巴结肿大、呼吸及心脏、腹部异常。男性患者都应该进行直肠指诊、前列腺指诊，女性患者应进行骨盆检查。神经系统检查应包括精神状态，筛查抑郁症。

起始实验室检查见表 49-2，应针对体重减轻的病因进行合适的治疗。如果体重减轻的病因未明确，严密的临床随诊比继续无目的的检查更为合理。

表 49-2 评估非故意体重减轻的筛查试验

基本检查	附加检查
全血细胞分析	HIV 检查
电解质、血钙、血糖	上和/或下消化道内镜检查

续表

肝肾功能检查	腹部CT或核磁检查
尿液分析	胸部CT平扫
甲状腺素	
胸部X光片	
肿瘤标志物筛查	

50 吞咽困难

吞咽困难

吞咽困难是指将食物或液体经过口、咽及食管运送障碍。患者吞咽食物过程中感粘着不适，吞咽痛是指吞咽过程的疼痛不适。咽异感症是指咽喉部位肿物存在的感觉，事实上并不影响吞咽。

病理生理机制 吞咽困难是由于以下两条机制导致：机械性阻塞或动力障碍。引起吞咽困难的机械性病因为腔内因素（如：大的食物团块、异物），食管本身异常（如：感染、网状或环状改变、狭窄、肿瘤），或食管外源性因素（如：颈椎炎、甲状腺肿大或纵隔肿物、血管压迫）。引起吞咽困难的运动功能障碍可能与起始吞咽反射受损（如：舌瘫痪、唾液缺乏、第Ⅹ及Ⅺ对颅神经感觉分支受损），咽和食管横纹肌功能异常（肌肉功能障碍如：多发性肌炎和皮肌炎，神经受损如：重症肌无力、脊髓灰质炎或肌萎缩性脊髓侧索硬化），及食管平滑肌功能异常（如：失弛缓症、硬皮病、肌强直性营养不良）有关。

诊断思路

约80％的患者可以根据病史推测诊断。仅存在固体吞咽困难提示机械性因素导致吞咽困难。同时存在固体和液体吞咽困难提示机械性病因较晚阶段及动力异常早期。患者有时可以准确的指出食物粘着的部位。与吞咽困难不成比例的体重减轻往往是恶性肿瘤的提示。出现声嘶提示喉部受累，如发病早期（如：神经肌肉病变）、喉返神经肿瘤破裂、胃食管反流导致喉炎。

体格检查可发现骨骼肌、神经性或口咽部疾病征象，颈部查体可发现外压在食管的肿块，皮肤改变常常提示潜在系统性疾病（如：硬皮病）。

吞咽困难几乎都是器官疾病而非功能性的症状。如果怀疑为口咽部疾病，吞咽电视透视检查具有诊断意义。机械性吞咽困难可通过钡

餐和食管镜检查及内镜活检诊断。钡餐和食管动力学检查也可发现动力性吞咽困难。

口咽部吞咽困难 患者吞咽起始受阻，食物粘着在胸骨上切迹上方；可能出现鼻咽部返流和误吸。

病因包括：仅为固体吞咽困难：肿瘤，异常血管，先天或获得性网状结构（铁缺乏导致Plummer-Vinson综合征），颈部骨赘；固体和液体吞咽困难：环咽肌压迹（如：食管上括约肌高压或低压），Zenker憩室（位于咽部和环咽肌交叉处后正中线突出的袋状结构），重症肌无力，糖皮质激素肌病，甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症，肌强直性萎缩，肌萎缩性脊髓侧索硬化，多发性硬化症，帕金森氏病，中风及球麻痹和假性球麻痹。

食管吞咽困难 食物粘着在胸骨中部或以下部位，伴随返流、误吸、吞咽疼痛。病因包括：仅为固体吞咽困难：食管下段环（Schatzki环，症状间断发生），消化性狭窄（常伴随烧心症状），肿瘤，碱性狭窄；固体和液体吞咽困难：弥漫性食管痉挛（常间断发作，表现为胸痛），硬皮病（进展性，伴随烧心症状），失迟缓症（进展性，不伴随烧心症状）。

非心源性胸痛

胸痛患者中30%为食管疾病源性，而非心绞痛。病史询问和体格检查常常不易区分心源性和非心源性胸痛。首先应除外心脏疾病，非心源性胸痛病因包括：胃食管返流病，食管动力障碍，消化性溃疡，胆石症，精神疾病（焦虑症，惊恐发作，抑郁症）。

评估 进行试验性抗返流治疗（奥美拉唑）；如果无效，则进行24小时动态pH监测；若为阴性，食管测压协助明确动力异常。试验性丙米嗪，50mg口服，qhs，同样有意义。选择性地对患者进行精神状态评估。

食管动力异常

患者可能存在一系列从非特异表现到明确临床表现的压力测量结果。

失迟缓症 食管下段括约肌（LES）压力过高或食管部分平滑肌缺乏蠕动导致动力性阻塞。病因包括：原发性（特发性）或继发性Chagas病，淋巴瘤，肿瘤，慢性特发性假性肠梗阻，缺血，嗜神经病毒，药物，毒素，放疗，胃手术后症候群。

评估 胸部X线检查可显示胃大泡消失，钡餐检查显示食管远端扩张，并出现鸟嘴样狭窄和气-液平。内镜检查有助于除外肿瘤，特别是年龄超过50岁的患者。压力测定可明确LES压力正常、升高或

LES松弛下降或失蠕动。

治疗

85%的患者进行充气球囊扩张治疗有效，穿孔或出血风险为3%～5%。内镜下注射肉毒杆菌毒素是松弛LES安全、有效的治疗手段，但疗效仅维持12个月。LES切开术（Heller术式）是有效的治疗手段，但10%～30%的患者可能出现胃食管返流病。硝苯地平，10～20mg或硝酸异山梨酯，饭前5～10mg，SL，可能避免进行扩张或外科手术。

食道痉挛 弥漫性食管痉挛是指食管多部位同步发生，吞咽诱发的自发收缩，时限长，反复发生。病因包括：原发性（特发性）或继发性胃食管返流病，精神压力，糖尿病，酒精中毒，神经病变，放疗，缺血或胶原血管性疾病。

需要特别指出的是胡桃夹食管：高振幅（>180mmHg）蠕动收缩；特别伴随胸痛或吞咽困难，但症状与压力测定不一致。症状可随时间推移改善或进展为弥漫性痉挛，常常伴随着抑郁症、焦虑症和心因性躯体化症状发病率增高。

评估 钡餐显示螺旋状食管，假憩室和弥漫性痉挛。痉挛时压力测定显示自发多部位高振幅、长时限食管收缩。胡桃夹食管，收缩是高振幅和蠕动的。如果排除心脏疾病，腾喜龙或甲酰甲胆碱可用于激发痉挛。

治疗

抗胆碱能药物运用有限，硝酸盐（异山梨醇二硝酸盐，饭前5～10mg口服）和钙离子拮抗剂（硝苯地平，饭前10～20mg口服）更有效。药物治疗效果不佳时可考虑球囊扩张可能获益。极少数患者需要外科手术干预；食管环状肌肉纵形切开。伴随抑郁症或其他精神障碍的治疗有助于改善食管痉挛。

硬皮病 食管平滑肌萎缩和纤维化导致食管蠕动停止，LES功能障碍，而出现返流性食管炎和狭窄。胃食管返流病的治疗详见第48章。

食管感染

病毒性食管炎 疱疹病毒Ⅰ和Ⅱ型，水痘-带状疱疹病毒和CMV可导致食管炎；特别是在免疫缺陷患者（如：AIDS）常见。主要的症状为吞咽疼痛、吞咽困难、发热和出血。诊断主要依靠内镜下活检、脱落

细胞学检查及培养。

℞ 治疗

在免疫正常的患者病毒性食管炎为自限性疾病；粘膜局部运用利多卡因可减轻疼痛；在免疫缺陷患者中，疱疹和水痘性食管炎可予以无环鸟苷，5～10mg/kg 静脉注射 q8h，治疗 10～14 天，之后予以 200～400mg 一天五次口服序贯治疗。CMV 感染应予以更昔洛韦，5mg/kg 静脉注射 q12h，持续数周，直至治愈。口服缬更昔洛韦(900mg，bid)是注射药物以外同样有效的治疗药物。治疗无效者，膦甲酸钠，60mg/kg，静脉注射 q12h，持续 21 天，同样有效。

念珠菌感染性食管炎 在免疫缺陷、恶性肿瘤、糖尿病、甲状旁腺功能低下、血红蛋白疾病、系统性红斑狼疮、腐蚀性食管损伤患者，可能出现表现为吞咽疼痛、吞咽困难和口腔鹅口疮(50%)的念珠菌感染性食管炎。诊断主要依据内镜下明确见到红色易脆的粘膜上黄白色斑或结节。KOH 染色可见到特征性菌丝。艾滋病患者出现上述症状提示应进行经验治疗方案。

℞ 治疗

制霉菌素(100 000U/ml，每隔 6 小时 5ml 口服)或氯三苯甲咪唑(10mg/片，每隔 6 小时服用)为有效的治疗药物。氟康唑每日服用 100～200mg，持续 1～3 周，也可用于治疗。其他的治疗选择包括伊曲康唑(口服 200mg，bid)或酮康唑(每天口服 200～400mg)，通常要求长期维持治疗。疗效欠佳的患者需要大剂量氟康唑(400mg/日)或两性霉素(每隔 6 小时 10～15mg 静脉注射，达到总剂量 300～500mg)。

药物相关性食管炎 强力霉素、四环素、阿司匹林、非甾体抗炎药、氯化钾、奎尼丁、硫酸亚铁、林可霉素、阿普洛尔、阿仑膦酸钠可导致食管局部炎症。易患因素包括少量水服药后卧位，药物在缓慢下移过程加之食管解剖因素导致炎症发生。

℞ 治疗

避免易感药物使用，运用抗酸药物治疗，并对已形成的狭窄扩张。

艾滋病患者引起食管炎的其他病因 分枝杆菌、隐孢子虫、肺孢子虫感染，特发性食管溃疡，巨大溃疡(可能由于 HIV 感染导致细胞病理效应)导致。全身使用糖皮质激素可能有效。

51 急性腹痛

急性剧烈腹痛

急性起病的剧烈腹痛或伴随晕厥、低血压或中毒症状的疼痛有必要进行有序的评估。应考虑梗阻;穿孔或空腔脏器破裂;大血管夹层或破裂(如:主动脉瘤);溃疡;腹部败血症;酮症酸中毒;及肾上腺危象。

简要病史和体格检查 重要的病史特征应包括年龄;疼痛发病时间;疼痛出现时患者的活动情况;放射到其他部位;有无恶心、呕吐或食欲减退;随时间的变化;排便习惯改变;及月经史。体格检查应注意患者一般情况(疼痛时扭动提示输尿管结石,或静止不动提示腹膜炎、穿孔),体位(患者前倾位提示胰腺炎或胃穿孔至网膜囊),有无发热或低体温,过度通气,紫绀,肠鸣音,腹部压痛或反跳痛,触诊腹部包块,腹部杂音,腹水,直肠出血,直肠或骨盆触痛,以及凝血疾病证据。实验室检查手段包括红细胞压积(急性出血时可能正常,脱水甚至可以升高),白细胞及分类计数,动脉血气分析,血清电解质,尿素氮、肌酐,血糖,脂肪酶或淀粉酶及尿酸。育龄期女性应行妊娠实验检查。放射性检查应包括仰卧位及站立位腹平片(如果不能获得站立位应进行左侧卧位),用于评价肠管内径及腹膜游离气体。横切面片用于评估主动脉直径;CT(需要时)可以发现肠管穿孔、感染、实体器官梗死、腹膜后出血、脓肿及肿瘤。腹腔穿刺术(或外伤患者腹腔灌洗)可能发现出血或腹膜炎证据。腹部超声用于发现脓肿、胆囊炎、胆管或输尿管梗阻或血肿及用于测量主动脉直径。

诊断策略 首选应明确患者血流动力学是否稳定。若不稳定,常常高度怀疑血管性意外如腹主动脉瘤破裂。患者应接受有限的急救,迅速进行外科探查术。如果患者血流动力学稳定,下一步要注意患者腹部是否较硬,板状腹常提示穿孔或梗阻,可进行胸腹部平片协助诊断。

如果患者非板状腹,可根据疼痛是否局限分组鉴别病因。非局限性疼痛首先需考虑主动脉瘤,CT可协助诊断;除外主动脉瘤后,应鉴别阑尾炎早期、梗阻早期、肠系膜缺血、肠道感染性疾病、胰腺炎及代谢性疾病。

如果患者疼痛局限在上腹部,可能的病因包括心脏源性、食管感染或穿孔、胃炎、消化性溃疡、胆绞痛或胆囊炎及胰腺炎。疼痛局限在右上腹,病因包括上述疾病以及肾盂肾炎或肾石症、肝脓肿、膈下脓肿、肺栓塞或肺炎、肌肉-骨骼疾病。局限在左上腹的疼痛病因还应考虑脾梗

死及破裂、脾大及消化性溃疡。右下腹疼痛多是由于阑尾炎、Meckel 憩室，克罗恩病、憩室炎、肠系膜淋巴结炎、直肌鞘血肿、腰肌脓肿、卵巢脓肿或扭转、异位妊娠、输卵管炎、家族性发热综合征、输尿管结石、带状疱疹导致。左下腹疼痛多由于憩室炎、新生物穿孔及其他上述提到的疾病。

℞ 治疗

静脉补液，纠正威胁生命的酸碱失衡，评价是否优先进行急诊外科手术；之后应反复多次体检(有可能的话，同者检查更好)。使用麻醉药物止痛治疗是有争议的。通常，麻醉药物止痛治疗有可能掩盖有助于诊断的表现使得必要的治疗手段延迟，在未明确诊断和治疗计划时不使用该类药物。事实上，麻醉药物的掩盖诊断较为少见。

52 腹泻、便秘和吸收障碍

正常胃肠功能

液体和电解质的吸收 每日通过胃肠道的液体量为 8～10 升，其中摄入的液体量为 2L，大部分在小肠吸收。通常结肠每日吸收 0.05～2L，每日最大吸收容量为 6L。肠内水分是在 Na^+、Cl^-、葡萄糖和胆盐的主动转运过程中被动吸收的。其他的转运机制还包括 Cl^-/HCO_3^- 交换、Na^+/H^+ 交换、H^+、K^+、Cl^- 及 HCO_3^- 分泌、Na^+-葡萄糖协同转运及在基底侧膜 Na^+,K^+-ATP 酶作用下 Na^+ 主动转运。

营养物质吸收

1. 近端小肠：铁，钙，叶酸，脂肪(在胰腺脂肪酶和共脂肪酶作用下，甘油三酯水解成脂肪酸后)，蛋白质(在胰腺和小肠肽酶作用下水解后)；碳水化合物(淀粉酶和双糖酶作用下水解后)；甘油三酯在胆盐增溶作用形成微粒吸收；氨基酸和二肽借助于特异载体吸收；糖通过主动运送吸收。
2. 远端小肠：维生素 B_{12}，胆盐，水。
3. 结肠：水，电解质。

肠内运动 可使肠内容物从胃到肛门的推进过程以及内容物的分离易化营养物质的吸收。这种推进是在神经、肌肉和激素多种作用下完成的；由运动传入复合体介导，在空腹状态下形成神经肌肉活性冲动起始于胃远端，缓慢传入小肠。结肠动力是由推进粪便的局部蠕动介导的。排便是由于直肠扩张，引起肛门内括约肌松弛，以及肛门外括约

肌主动收缩形成的。

腹泻

病理生理机制 腹泻定义为低纤维饮食状态(西方)粪便量>200g/d;通常意味着粪便稀薄、含水量增加。由以下一种或多种机制导致:

渗透性腹泻 肠腔内大量不可吸收物质使得肠腔渗透压增加,水分进入肠腔;通常禁食可以缓解;粪便渗透压差>40(见下述)。病因包括:双糖酶(乳糖酶)缺乏,胰腺功能障碍,细菌过度繁殖,服用乳果糖或山梨醇,滥用多种通便药物,腹腔或热带口炎性腹泻和短肠综合征。乳糖酶缺乏分为原发性(在黑色人种和亚洲人群较为常见,发病多于成年早期)和继发性(由于病毒、细菌或原虫性胃肠炎,腹腔或热带口炎性腹泻或严重营养不良)。

分泌性腹泻 主动离子转运增加导致水分泌相应增加;腹泻特征为大量,水泻,禁食不能改善,粪便 Na^+ 和 K^+ 增加,渗透压差<40。病因包括病毒感染(如:轮状病毒、诺沃克病毒),细菌感染(如:霍乱弧菌、产毒性大肠杆菌、金黄色葡萄球菌),原虫感染(如:甲第鞭毛虫、等孢子球虫、隐孢子虫),AIDS 相关异常(包括分枝杆菌和 HIV 诱导),药物性(如:茶碱、秋水仙素、前列腺素、利尿剂),Zollinger-Ellision 综合征(胃泌素过度分泌),血管活性肠肽瘤,良性肿瘤(分泌组胺和血清素),甲状腺髓样癌(分泌前列腺素和降钙素),系统性肥大细胞增生症,嗜碱细胞性白血病,远端结肠绒毛状腺瘤(直接分泌大量含钾液体),成胶状或显微镜下结肠炎,胆固醇性腹泻(回肠胆盐吸收不良)。

渗出性腹泻 结肠粘膜炎症、坏死和脱落;由于炎症细胞释放前列腺素也可出现分泌性腹泻;粪便中含有 PMNs 和血。病因包括细菌感染(如:弯曲菌、沙门氏菌、志贺氏菌、耶尔森菌、侵袭性或产毒性大肠杆菌)。

肠运动异常性腹泻 肠推进运动协同控制改变,腹泻间断出现或与便秘交替出现。病因包括:糖尿病,肾上腺功能不全,甲状腺功能亢进症,胶原—血管疾病,寄生虫病,胃泌素和 VIP 过度分泌,淀粉样变性,通便药(如:含镁制剂),抗生素(如:红霉素),胆碱能药物,原发性神经源性疾病(如:帕金森氏病,外伤性神经性病变),粪便阻塞,憩室性疾病,以及肠易激综合征。肠腔内出血是导泻的,多数上消化道出血可出血肠道运动增强而腹泻。

表面吸收下降导致腹泻 常常由于外科操作导致(如:过度肠切除和重整)消化脂肪和碳水化合物消化及水、电解质吸收的有效面积减少;合并出现肠内瘘(如胃-结肠瘘)。

评估 *病史* 腹泻应与大便失禁、大便有无粗细改变、直肠出血及

小量多次但正常大便相鉴别。详细询问用药史是必要的。腹泻和便秘交替出现表现固定部位结肠梗阻(如:肿瘤导致)或肠易激综合征。突然出现、急性发病,伴随恶心、呕吐和发热,这是病毒或细菌感染,憩室炎,缺血,放射性小肠结肠炎或药物性腹泻或者炎症性肠病早期的典型表现。>90%的急性腹泻为感染性疾病所致。病程较长(>4 周),更为凶险的腹泻多提示吸收不良,炎症性肠病,代谢性或内分泌功能异常,胰腺功能异常,滥用通便药物,缺血,肿瘤(过度分泌状态或不全梗阻),或肠易激综合征。寄生虫疾病或某些细菌性肠炎也可表现为慢性病程。粪便嵌塞在临床表现上也可出现腹泻,其病因为仅液体可以通过不全梗阻部位。一些感染性腹泻是伴随免疫缺陷状态出现的(见表 52-1)。

表 52-1 艾滋病患者感染性腹泻病因

非机会感染	机会感染
志贺氏杆菌	原生动物
沙门氏菌	隐孢子虫
弧菌	贝氏等孢子虫
溶组织内阿米巴	小孢子虫
衣原体	人芽囊原虫
淋球菌	病毒性
密螺旋体病和其他螺旋体	巨细胞病毒
蓝氏贾第鞭毛虫	单纯疱疹病毒
	腺病毒
	HIV
	细菌性
	鸟分枝杆菌

体格检查　脱水体征通常在急性、严重腹泻是较为显著。发热和腹部压痛提示感染或炎症性疾病,但病毒感染可能不出现上述症状。营养不良状态提示慢性病程。继发于吸收不良可出现某些特殊物质缺乏状态相应的体征(如:核黄素或铁缺乏时出现唇干裂,维生素 B_{12}、叶酸缺乏时出现舌炎)。

大便检查　细菌培养,检查白细胞总数,艰难梭菌毒素检查,严重、长期伴有血便的腹泻患者进行虫卵或寄生虫检查是十分重要的。大便潜血阳性或白细胞存在(Wright 染色)提示感染(如:溃疡性结肠炎,克罗恩病,感染或缺血)。大便革兰染色有助于诊断葡萄球菌、弯曲菌及

念珠菌感染。脂肪泻（大便苏丹Ⅲ染色或72小时大便脂肪定量分析）表明吸收不良或胰腺功能障碍。测定大便 Na^+、K^+ 水平有助于明确渗透压，用于鉴别不同类型腹泻；渗透性腹泻时粪便渗透压差表示>40，粪便渗透压差＝血浆渗透压－$[2\times(Na^+ + K^+)_{大便}]$。

实验室检查　全血细胞分析提示缺血（急性或慢性或铁、叶酸或维生素 B_{12} 吸收不良），白细胞升高（炎症），嗜酸细胞增高（寄生虫、肿瘤及炎症性肠病）。血钙、白蛋白、铁、胆固醇、叶酸、维生素 B_{12}、维生素 D 和胡萝卜素；总铁结合力；和凝血酶原时间协助小肠吸收不良或食物不耐受诊断。

其他检查　D-木糖吸收实验是检查小肠吸收功能的便利手段。小肠活检对于诊断小肠吸收不良极为有效。其他特异性检查手段包括 Schilling 实验（维生素 B_{12} 吸收不良），乳糖氢呼气实验（碳水化合物吸收不良），$[^{14}C]$木糖氢呼气实验（细菌过度繁殖），肝胆酸呼气实验（回肠吸收不良），三油精呼气实验（脂肪吸收不良），和苯替酪胺促胰液素实验（胰腺功能障碍）。乙状结肠和结肠镜检查及活检有助于诊断结肠炎（特别是伪膜性、缺血性、显微镜下可见的）；但是很难区别感染性或非感染性（如：特发性溃疡）结肠炎。钡灌肠造影可以发现吸收不良（增厚的肠管交叠），非炎症性肠病（回肠炎或结肠炎），结核（回盲部感染），肿瘤，肠内瘘或动力异常。

Rx 治疗

急性腹泻治疗策略见图 52-1，对症治疗包括补液（静脉或口服补液盐），纠正电解质失衡，渗透压活性物质粘合剂（如：高岭土蛋白），鸦片剂可减少肠蠕动（如：洛哌丁胺、苯乙哌啶）；在感染性或炎症性腹泻为鸦片剂的禁忌证。慢性腹泻治疗策略见图 52-2。

吸收不良综合征

吸收不良性营养不良可导致渗透性腹泻、脂泻或特殊物质缺乏（如铁、叶酸、B_{12}、维生素 A、D、E、K）。表 52-2 列出肠营养不良的常见原因。蛋白丢失性肠病可由几种原因的吸收不良引起；它与低蛋白血症有关并可通过检测粪 α_1-抗胰蛋白酶或放射性标记的白蛋白水平而发现。治疗应针对基础病。

便秘

便秘定义为排便次数减少，每周<1次或排出困难；可引起腹痛、腹胀和粪便嵌塞，继而引起肠梗阻，甚至偶发肠穿孔。便秘常作为主

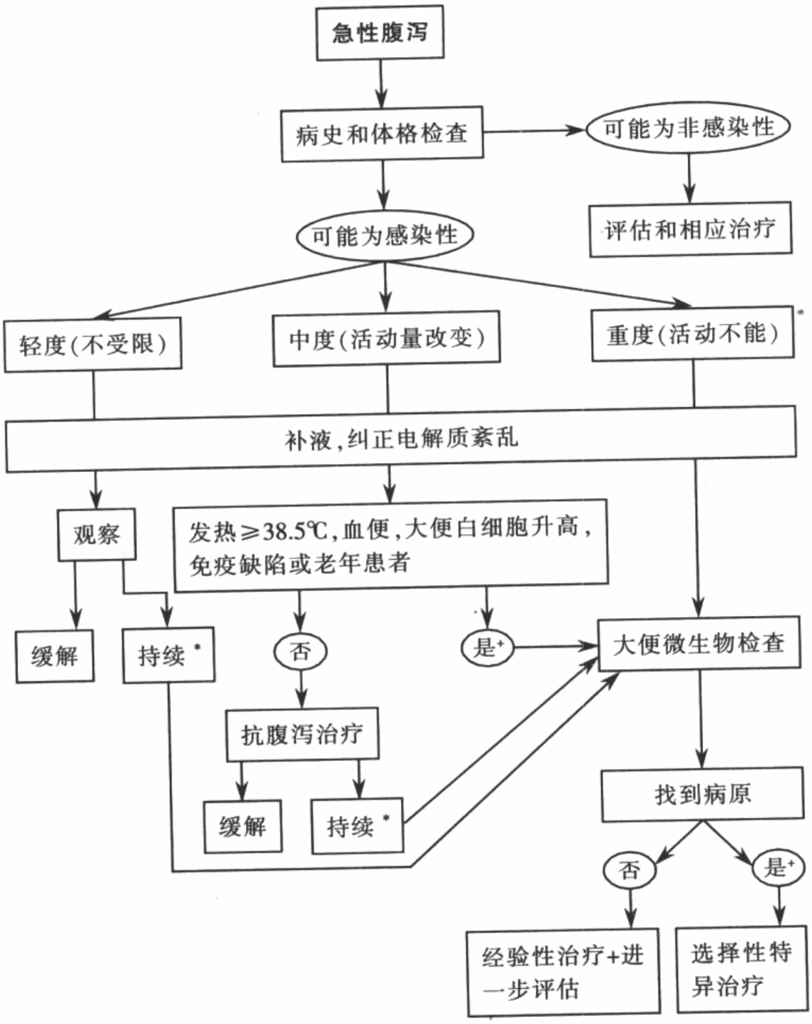


图 52-1　急性腹泻治疗流程　评估前,经验用药(*)甲硝唑　(+)喹诺酮

诉,是极为常见的就诊原因。有关的原因可包括少运动、低纤维饮食和排便时间不足。

特殊原因　结肠动力改变的原因有神经功能异常(糖尿病、脊髓损伤、多发性硬化症、恰加斯病(Chagas 病)、先天巨结肠病(Hirschsprung 病)、结肠性特发性假性肠梗阻、特发性巨结肠病)、硬皮病、药物(如:抗胆碱能药物、鸦片、含铝或钙的抑酸剂、钙通道阻滞剂、铁剂、硫糖铝)、甲状腺功能减退、Cushing 综合征、低钾血症、高钙血症、脱水、机械原因(直肠肿瘤、憩室、肠扭转、疝和肠套叠)以及肛门直肠痛(由于肛裂、痔、肛周脓肿或直肠炎等原因)导致便潴留、便秘和粪便嵌塞。

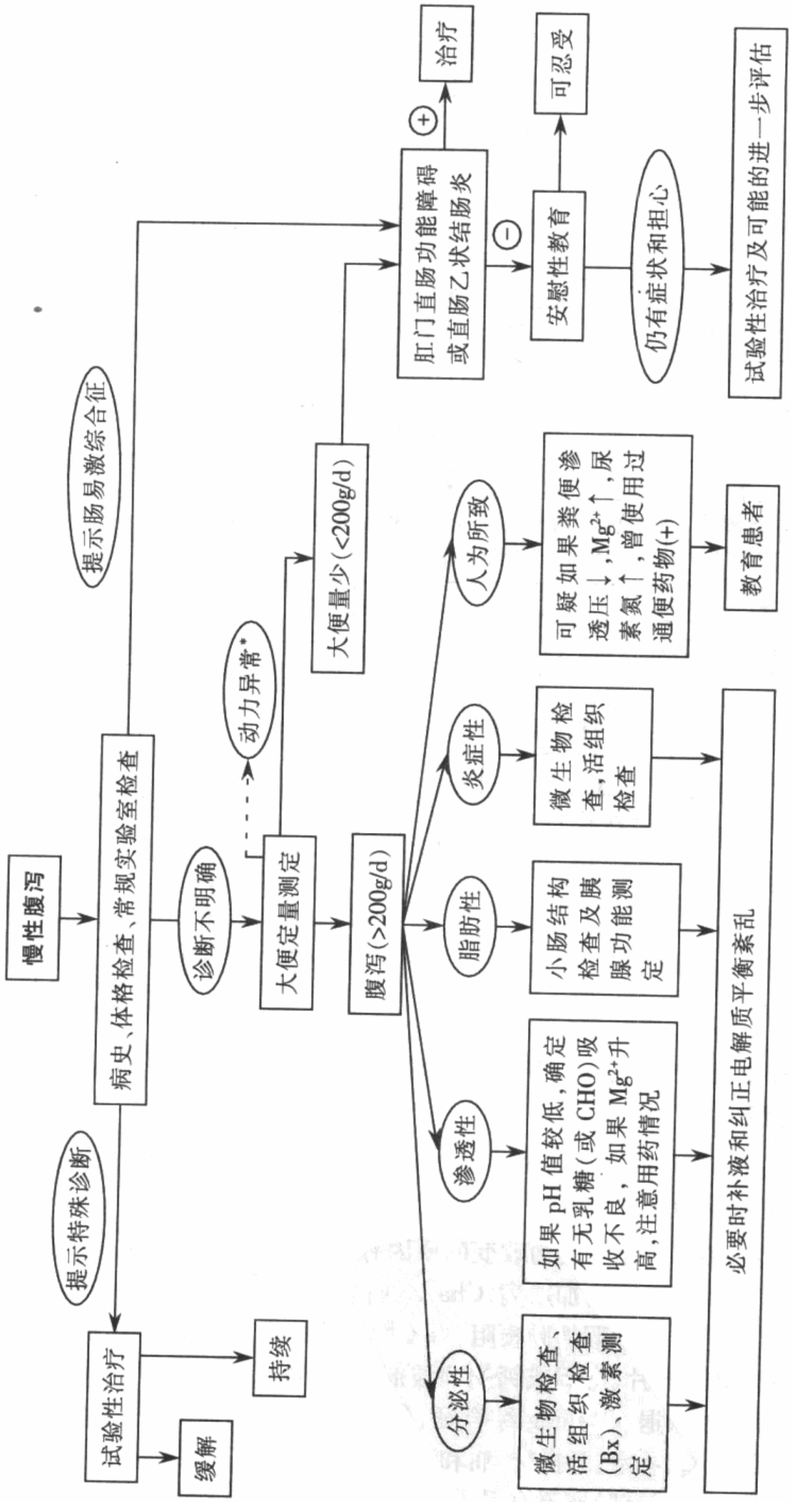


图 52-2 慢性腹泻治疗流程 *动力异常提示大便性状多变

表 52-2 吸收不良常见原因

消化不良：慢性胰腺炎、囊性纤维化、胰腺癌
胆汁缺乏：肝硬化、胆汁淤积、细菌生长过度(盲袢综合征、小肠憩室、肠蠕动缓慢)回肠再吸收受损(切除、克隆氏病)、胆汁粘滞剂(消胆胺、碳酸钙、新霉素)
吸收面积不足：大段小肠切除、胃-结肠瘘、空-回肠旁路
淋巴阻塞：淋巴瘤、Whipple病、淋巴管扩张症
血管病：缩窄性心包炎、右心衰、肠系膜动脉或静脉功能不全
粘膜病：感染(如：贾第鞭毛虫 Whipple病、热带口炎性腹泻)、炎性反应病(克隆氏病)、放射性肠炎、嗜酸细胞性肠炎、回肠溃疡、巨大细胞增生病、热带口炎性腹泻、渗透障碍(淀粉样变、硬皮病、淋巴瘤、胶原性口炎性腹泻、显微镜性结肠炎、生化异常(谷胶过敏性肠病、双糖酶缺乏症、低γ球蛋白血症、无β脂蛋白血症、氨基酸转运缺陷)、内分泌疾病(糖尿病、甲旁减、肾上腺功能低下、甲亢、艾-卓氏综合征、类癌综合征)

Rx 治疗

在病因不明时，便秘可用运动、增加膳食纤维、膨胀剂(如：欧车前)和增加液体摄入等缓解。特异治疗包括取出肠阻塞物(粪石、肿瘤)，停用不必要的动力抑制剂(如：含铝或钙的抑酸剂、鸦片)或用含镁抑酸剂替换含铝抑酸剂。为解除症状，偶尔需要镁制剂或其他泻药。在严重的肠动力减低或缺乏，或存在鸦片类药物因素时，渗透性药物(如：口服乳果糖、聚乙烯甘油—包括灌洗液)、口服直肠润滑缓泻剂(如：多库脂盐)和矿物油常会奏效。

53 胃肠出血

临床表现

1. 呕血：呕血或咖啡样物提示蔡氏韧带附近出血。

2. 黑便：黑便(形成一次黑便常需100ml以上的血)常提示有Treitz氏韧带附近出血，出血部位最远可能至结肠。假性黑便可能由进食铁剂、铋剂、甘草、甜菜、蓝梅和活性炭引起。

3. 便血：鲜红色或酱紫色便常暗示有Treitz氏韧带以下出血，或可能由于上消化道的快速出血所致(>1000ml)。

4. 伴或不伴铁缺乏的大便潜血阳性。

5. 失血症状：如轻度头痛或气短。

血流动力学变化 直立血压下降>10mmHg提示血容量的减少>20%（±晕厥、轻度头痛、恶心、出汗、口渴）。

休克 收缩Bp<100mmHg常提示<30%血容量的减少。（±苍白、皮肤冷）。

实验室改变 因为血管内外的液体平衡较慢，红细胞压积可能不足以反映失血程度。白细胞和血小板轻度升高。上消化道出血时，常有BUN升高。

预后不良的征象 年龄>60岁、有并发症、有凝血功能障碍、免疫低下、休克表现、再出血、院内发生出血、内脏出血、近期内镜下出血[如在溃疡基底部有“可见血管”（见下面）]。

上消化道出血

原因 常见原因 消化溃疡（大约占50%），胃损伤（酒精、阿司匹林、非甾体抗炎药、应激），食道炎、Mallory-Weiss撕裂（由于剧烈干呕导致胃-食道联合处粘膜撕裂），胃-食道静脉曲张。

不常见原因 吞咽血（鼻出血）、食道、胃或小肠新生物、抗凝和纤溶药物、肥厚性胃病、（Ménétrier病）、主动脉夹层瘤、主动脉-小肠瘘（源自主动脉移植）、动静脉畸形、毛细血管扩张症（Osler-Rendu-Weber综合征）、Dieulafoy损伤（粘膜下血管扩张）、血管炎、结缔组织病（弹性纤维假黄瘤、Ehlers-Danlos综合征）、血恶病质、神经纤维瘤、淀粉样变、胆道出血（胆源性）。

诊断性评估 血流动力学恢复后（见下面和图53-1）

• 病史和体格检查：药物（阿司匹林和NSAIDs增加上、下消化道出血危险）、既往溃疡史、出血史、家族史、肝硬化或血管炎表现等。肠鸣音过度活跃提示来自上消化道。

• 如果从病史上出血部位（上或下消化道）不明时，鼻胃管引流液可看到肉眼血液；如果血已止，可以有16%的病人或来自十二指肠的出血呈假阴性。引流液检查对鉴别潜血意义不大。

• 上消化道内镜：准确率为90%，可见出血部位并可能介入治疗；怀疑有静脉曲张、主动脉-小肠瘘时须做；可确定“可视血管”（溃疡龛中的突出动脉），它意味着再出血危险性高（约50%）。

• 上消化道钡餐造影：虽不能肯定出血来源，与病灶符合的准确率约为80%；在检查慢性少量出血或已停止的出血时，作为内镜外的另一选择更易于被接受。

• 选择性肠系膜动脉造影：当活动出血停止时，内镜下确定出血的来源。

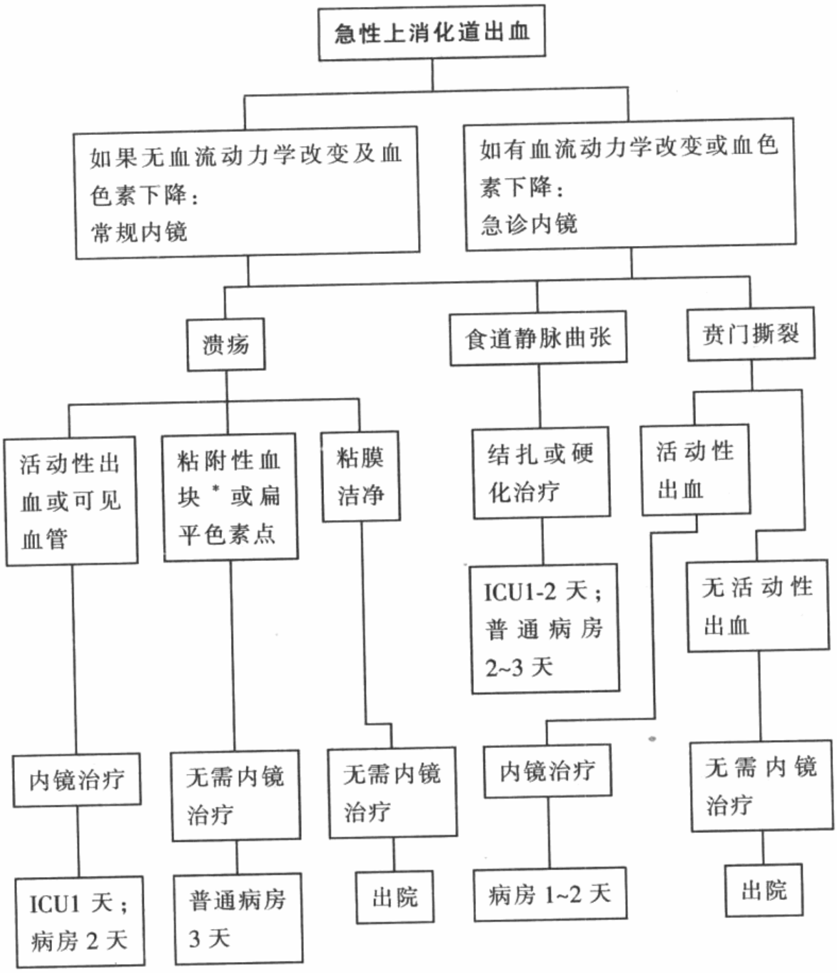


图 53-1 急性上消化道出血病人的处理流程。此流程为病人病情稳定，无继续出血和其他伴发病变时的护理级别和出院时间的建议。上消化道内镜是主要诊断和治疗手段。＊有些作者建议对于粘附血块做内镜治疗

• 放射性同位素扫描（如^{99m}锝或铝标记红细胞）：用于快速确定出血的初级过筛试验，当出血为间断性和来源不明时，相当于动脉造影的意义。

下消化道出血

病因 肛门疾患（痔疮、肛裂）、直肠损伤、直肠炎、结肠炎（溃疡性结肠炎、克隆氏病、感染性结肠炎、缺血性结肠炎、放射病）、结肠息肉、结肠肿瘤、血管发育异常（血管扩张）、憩室、肠套叠、孤立溃疡、血液恶病质、血管炎、结缔组织病、神经纤维瘤、淀粉样变、抗凝治疗。

诊断性评估 见下面及图 53-2。

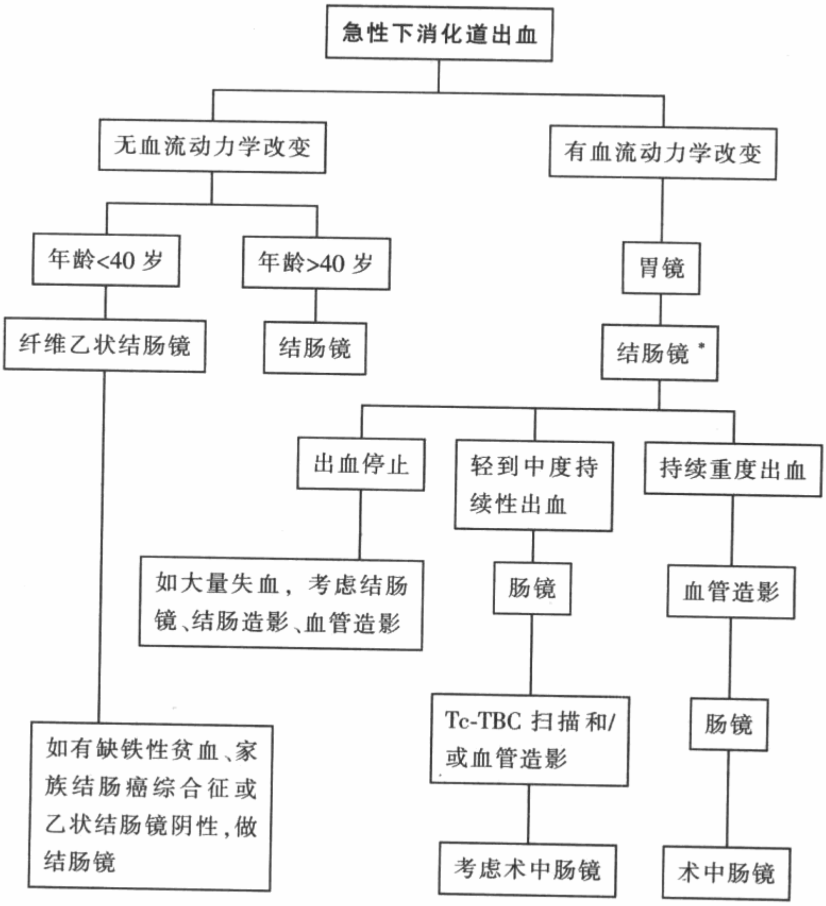


图 53-2 急性下消化道出血处理流程图。*如大出血来不及做钡灌肠造影，做血管造影

• 病史和体格检查。

• 出现血流动力学改变时，做上消化道内镜检查，继以结肠镜检查。当无血流动力学改变时，行直肠镜及纤维结肠镜检查或结肠镜检查：排除痔疮、肛裂、溃疡、直肠炎和新生物。

• 结肠镜：经常选择此项检查。但当出血量多时可能无法实行。

• 钡灌肠：在活动性出血时不能使用。

• 血管造影：当出血严重时（当出血流速>0.5ml/分，需先做放射性同位素扫描研究）找出出血部位或血管异常。

• 外科手术探查（最后手段）。

不明原因出血 常来自小肠。考虑肠系造影（小心经口插管做小肠钡造影）、Meckel 扫描、内镜（小肠镜）或剖腹术中肠镜探查。

治疗

上、下消化道出血

• 开放静脉通道，用大号针头（14～18 号），对有较大出血和伴有心脏病的病人时使用中心静脉通道；监测生命体征、尿量和 Hct（下降可能滞后）。胃液引流的益处虽未被证实，但通过它可在内镜前澄清胃内容物。冰盐水可溶解血凝块；可选用室温水灌洗。需要保护气道时，可插管治疗。

• 血型和交叉配血（较大出血用 6 单位）。

• 当出血量大时，应采取外科手段。

• 用等渗盐水维持血压（普通盐水）；肝硬变时用白蛋白和新鲜冰冻血浆。可能时用压积红细胞（如大出血用全血）；使 Hct 保持在 25～30%。在肝硬化凝血功能障碍时，使用冰血浆和维生素 K（10mg 皮下或静脉）治疗。

• 如血钙降低（由于输血中枸橼酸影响），给静脉钙剂（如：10%葡萄糖酸钙 10～20ml 静脉 10～15 分钟滴注）。经验性药物治疗（抗酸剂、H_2 受体阻滞剂、奥美拉唑）未被证明有益。

• 特异治疗：静脉曲张：奥曲肽（50μg 冲击，50μg/小时静脉输注 2～5 天），三腔管压迫止血、内镜下硬化治疗或结扎；心得安或安多洛尔（nadolol）足量的 β 阻断剂治疗以降低静脉曲张性出血的发生和复发危险（不用于急性出血）（158 章）。伴有明显的血管或有活动性出血的溃疡：双极内镜、热探头或激光凝血、异丙肾上腺注射；胃炎：栓塞或胃左动脉内血管加压素输注；胃肠毛细血管扩张症：炔二醇/炔诺酮（0.05/1.0mg，qd 口服）可预防出血复发，特别是对伴有慢性肾功能衰竭的病人；憩室炎：动脉内血管加压素肠系膜动脉造影；血管发育不良：双极结肠镜或激光凝血、也可通过对主动脉瓣狭窄瓣置换术来减轻。

• 急诊外科手术指征：不能控制的出血或长时间出血、严重的再出血、主动脉-肠瘘。对于难治性静脉曲张性出血，考虑做经颈门体静脉分流术（TIPS）。

54　黄疸与肝功能评估

黄疸

定义　皮肤黄色素沉着是由于血清中胆红素水平升高（也称黄疸）；黄疸易显示在巩膜。巩膜黄疸提示血清胆红素≥51μg/L（≥3mg/

dl);皮肤黄染亦见于血清胡萝卜素水平升高,但此时巩膜无黄染。

胆红素代谢 胆红素是从衰老的红细胞中释放的血红蛋白的主要降解产物。开始与白蛋白结合,运转至肝脏,由葡萄糖醛酸基转移酶结合成水溶性物质(葡萄糖醛苷酸),分泌到胆汁,然后在结肠转化为尿胆原。尿胆原绝大部分从粪便中排出;小部分再吸收并从肾脏排泄。胆红素只能以结合物形式(以"直接"胆红素测定)从肾脏滤过;因此,血清直接胆红素升高与胆红素尿相关。胆红素生成及排泌增加(即使无高胆红素血症,如在溶血时)都会造成尿中尿胆原水平升高。

病因 高胆红素血症发生于:(1)生成过多;(2)胆红素摄取、结合和分泌障碍;(3)结合或未结合胆红素从受损的肝细胞或胆管返流(表54-1)。

评估 对黄疸病人进行评估,决定于:(1)高胆红素血症为结合性还是未结合性;(2)其他肝脏的生化检查异常(图54-1,表54-2及表54-3)。基

表 54-1 单纯高胆红素血症的原因

Ⅰ. 间接胆红素增高血症
- A. 溶血性疾病
  - 1. 遗传性
    - a. 球形红细胞症、椭圆形红细胞增多症
    - b. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶和丙酮酸激酶缺乏
  - 2. 获得性
    - a. 毛细血管性溶血性贫血
    - b. 阵发性睡眠性血红蛋白尿
    - c. 免疫性溶血
- B. 红细胞生成异常
  - 维生素 B_{12}、叶酸缺乏性和严重铁缺乏贫血、珠蛋白生成障碍性贫血
- C. 药物
  - 雷米封、丙磺舒、利巴韦林
- D. 遗传因素
  - Crigler-Najjar Ⅰ型和Ⅱ型
  - Gilbert 综合征

Ⅱ. 直接胆红素增高血症
- 遗传性
  - Dubin-Johnson 综合征
  - Roter 综合征

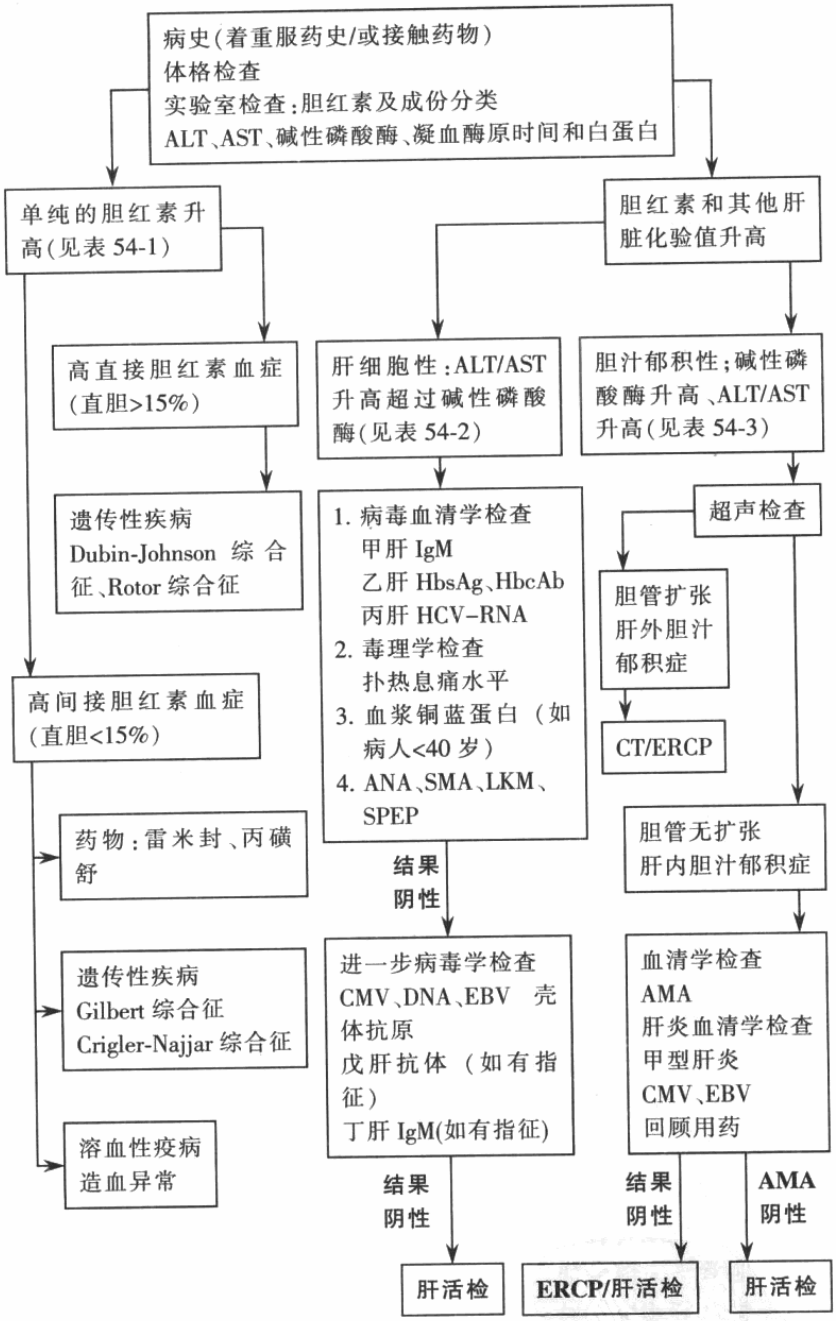


图 54-1　黄疸病人评估。ERCP:内镜逆行胰胆管造影术;CT:计算机断层显影;ALT:谷丙转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶;SMA:平滑肌抗体;LKM:肝肾微粒体抗体;SPEP:血清蛋白电泳;CMV:巨细胞病毒;EBV:Epstein-Barr 病毒

表 54-2 肝细胞性黄疸

病毒性肝炎
- 甲、乙、丙、戊、丁型肝炎
- E-B病毒
- 巨细胞病毒
- 单纯疱疹病毒

酒精性

药物中毒
- 可预知的、剂量依赖，如对乙酰氨基酚
- 不可预知的、特异反应性，如：异烟肼

环境中毒
- 氯乙烯
- 牙买加灌木茶——吡咯啶生物碱
- Kava Kava
- 野菇——长茎毒伞属或 A. verna

Wilson病

自身免疫性肝炎

表 54-3 可能引起黄疸的胆汁淤积性疾病

Ⅰ. 肝内性
- A. 病毒性肝炎
  - 纤维性胆汁淤积性肝炎—乙型和丙型肝炎
  - 甲型肝炎、E-B病毒、巨细胞病毒
- B. 酒精性肝炎
- C. 药物中毒
  - 单纯性胆汁郁积症—代谢性避孕性类固醇
  - 胆汁郁积性肝炎—氯丙嗪、红霉素
  - 慢性胆汁郁积症—氯丙嗪和普鲁氯哌嗪
- D. 原发性胆汁性肝硬化
- E. 原发性硬化性胆管炎
- F. 胆管消失综合征
  - 慢性肝移植排异
  - 类肉瘤病
  - 药物性
- G. 遗传性
  - 良性复发性胆汁淤积症

续表

H. 妊娠性胆汁淤积症
I. 完全肠外营养
J. 非肝胆管性败血症
K. 良性术后胆汁淤积症
L. 副肿瘤综合征
M. 静脉阻塞性疾病
N. 移植物抗宿主病
Ⅱ. 肝外性
A. 恶性
胆管癌
胰腺癌
胆囊癌
壶腹癌
恶性肝门淋巴结肿大
B. 良性
胆总管结石
原发性硬化性胆管炎
慢性胰腺炎
AIDS 胆管病

本的临床检查包括病史(特别是持续黄疸、瘙痒、相关的疼痛、有垂直传播性疾病的危险因素、服用药物、饮酒、旅游史、外科手术、妊娠、出现任何伴随症状),体格检查(肝大、肝压痛、可触及胆囊、脾大、男乳女化、睾丸萎缩以及其他慢性肝病的特征)、肝脏血液化验(见下面)、全血细胞计数。

Gilbert 综合征　结合胆红素异常是由于胆红素 UDP 葡萄糖醛酸转移酶活性降低所致。导致轻度的未结合胆红素增高血症几乎总是>103μmol/L(<6mg/dl)。发病率 3%～7%;男/女为 2∶1～7∶1。

肝大

定义　通常肝上下界在右锁骨中线上>12cm 或在上腹部可触及肝左叶为肝大。除外肝下移(如:当伴有慢性阻塞性肺病和肺过度充气时)和其他右上腹包块至关重要(如:胆囊增大或结肠、肾脏肿瘤)。肝脏大小用超声或 CT 检查测出最准确。肝外形和质地很重要:局部肿大或坚硬如石提示肿瘤;有压痛则提示炎症(如:肝炎)或迅速肿大(如:右心衰、Budd-Chiari 综合征、脂肪浸润);硬化肝常质韧而有结节并在

病程晚期增大。动脉搏动常见于三尖瓣返流。动脉杂音和肝摩擦音提示肿瘤。门脉高压偶与持续的静脉杂音相关。

肝功能的血液检查

用于发现肝脏病变，鉴别各类肝病（表54-4），了解肝受损的程度以及对治疗的反应。

表54-4　肝化验异常图谱

实验	肝病类型			
	肝细胞性	阻塞性	缺血性	浸润性
AST、ALT[a]	↑↑↑	↑	↑-↑↑↑	N-↑
碱性磷酸酶	↑-↑↑	↑↑↑	↑-↑↑	↑-↑↑↑
5′-核苷酸	↑-↑↑	↑↑↑	↑	↑-↑↑↑
胆红素	↑-↑↑↑	↑-↑↑↑	N-↑	N
凝血酶原时间	↑-↑↑↑	N[b]	N-↑↑	N
白蛋白	N-↓↓↓	N[c]	N-↓	N

[a] 在急性完全性梗阻时，血清转氨酶可快速显著升高，即使梗阻继续存在，1～3天后也可以恢复近正常

[b] 可随长期胆管梗阻和继发性胆管硬化而升高

[c] 可随长期胆管梗阻和继发性胆管硬化而降低

注：N，正常；↑：升高；↓：降低

胆红素　提示肝脏摄取、代谢（结合）和排泌功能的信息；通过化学分析测定鉴别结合部分（直接胆红素）与未结合部分（表54-1）。

转氨酶　门冬酰氨转移酶（AST；SGOT）和丙氨酸转移酶（ALT；SGPT）：为肝损伤的敏感指标；明显升高见于肝细胞坏死（如：病毒性肝炎、中毒性或缺血性肝损伤、急性肝静脉阻塞），偶见于猝发性、完全性胆管阻塞（如：胆囊结石梗阻）；轻微异常见于胆汁郁积性、硬化和浸润性肝损伤；肝细胞损伤与转氨酶水平不相称；ALT对于肝损伤更特异，因为横纹肌和其他器官也存在AST；酒精性肝损伤常造成轻微的转氨酶升高，AST比ALT更明显。

碱性磷酸酶　为胆汁郁积、胆管阻塞（酶升高较血清胆红素更快）和浸润性肝损伤的敏感指标；在其他肝病也轻度升高；由于组织分布广泛，特异性有限；升高亦见于儿童、妊娠和骨骼病变；组织特异性同工酶可用分离或热稳定性差异（肝酶活性在骨骼酶受到破坏时仍稳定）来分辨。

5′-核苷酸（5′-NT）　在肝胆疾病升高图谱类似于碱性磷酸酶；对

肝病特异性较高；用于确定血清碱性磷酸酶的升高是否为肝源性，特别对于儿童、妊娠妇女以及可能患有骨骼疾病的病人。

γ-谷氨酰转移酶(GGT) 与血清碱性磷酸活性有相对应变化。对胆汁淤积症的特异性不及碱性磷酸酶和 5′-NT。

凝血酶原时间(PT)(又见 66 章) 测定凝血因子活性；延长表明有凝血因子缺乏或活性丧失；除Ⅷ因子外，其他凝血因子均在肝脏合成，在弥漫性肝病，如肝炎、中毒或硬变时会迅速导致凝血因子缺乏；是唯一最快了解肝脏合成功能的手段；对急性肝病诊断和判断预后有帮助。凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ只在脂溶性维生素 K 存在时有功能。通过补充维生素 K 的治疗反应快速和完全与否可以鉴别 PT 延长是由于脂肪吸收障碍还是肝脏疾病所致。

白蛋白 血清水平的下降源于肝脏合成功能的下降(慢性肝病或长期的营养不良)或在尿或粪中排泄过多；不是急性肝病的敏感指标，因血清白蛋白的半衰期为 2～3 周；在有慢性肝病的病人，低白蛋白血症的程度与肝功能受损的严重性相关。

球蛋白 轻度的多克隆的高球蛋白血症常见于慢性肝病；显著的升高常见于自身免疫性、慢性活动性肝炎。

氨 升高见于肝解毒途径缺陷和门脉系统分流，如：暴发性肝炎、肝中毒和严重的门脉高压症(如：肝硬化)；血氨升高与肝功能或急性脑病的存在或程度相关性差。

肝胆影像

超声图 为快速、无创的腹腔脏器的检查方法；不接触放射线；相对价廉、设备易于移动；但影像获得及解释与检测者专业技术水平关系极为密切。对于胆管扩张和胆囊结石(>95%)特别有价值。对胆管内结石的敏感性较差(～60%)；对于腹水敏感性较高；对于检测肝脏包块有中度敏感性，区分实性或囊性结构极为准确。可用于对可疑病变的引导穿刺或针取活检。多普勒超声用于确定门脉、肝静脉的直径和流速以及门脉系统的分流；超声影像在腹水时清晰、在肠积气时则影像不清；内镜下超声避免了肠胀气的影响并对检测肿瘤侵入肠壁的深度更加敏感。

CT 对于检测、辨别并经皮直接对腹部包块、囊肿和淋巴结穿刺活检特别有用；在肠或静脉内造影剂的对比下影像可增强，并且不受肠气的影响。在检测胆囊结石时敏感性稍逊于 US，但对于胆总管结石又强于 US；可用于鉴别某些弥漫性肝病(如：脂肪肝、铁沉积)。

MRI 检测肝脏包块和囊肿的最敏感的方法；易于将肝脏血管瘤与其他肿块区别开来；评估肝静脉和门静脉开放以及肿瘤侵入血管的

最准确的无创手段；也用于监测铁、铜在肝内沉淀情况（如：血色沉着症、Wilson病）。

放射性同位素扫描　使用各种放射性标记物。不同的扫描技术用来灵敏评估胆汁分泌（HIDA、PIPIDA、DISIDA扫描）、肝实质变化（锝硫肝/脾扫描）、某些炎症和新生物的形成（镓扫描）；在超声不能明确诊断时，HIDA和相关扫描对评估胆道开放和排除急性胆囊炎特别有用；CT、MRI和扫描对于肝脏肿瘤和转移具有相似的敏感性；CT和肝肺扫描结合可灵敏检测右侧膈下（肝上）脓肿。

胆管造影　是检测胆道结石、胆道肿瘤、硬化性胆管炎、胆囊管囊肿、瘘和胆道穿孔的最灵敏手段；可以经内镜（经壶腹）或经皮（经肝）途径实施；可留取胆汁和胆管上皮标本做细胞学分析和培养；并可以置放导管引流和对狭窄进行扩张。内镜途径（ERCP）可做Oddi括约肌的压力测定、括约肌切除和取石术。

血管造影　为测定门脉压、评估开放情况和门静脉和肝静脉血流方向的最准确的方法；对检测小血管病变和肝脏肿瘤（特别是原发性肝细胞癌）有高敏感性；是分辨肝血管瘤与实性占位的"金标准"；为复杂的肝胆手术（如：门脉分流术、胆管再建术）准备了解血管解剖和结构的最精确的方法。并能决定肝胆和胰腺肿瘤能否切除。类似的解剖资料（但不包括血管内压力）常可由无创性CT和核磁技术获得。

经皮肝穿刺　对于肝弥漫性改变的肝脏疾病最为准确的方法；在局部浸润性病变如转移癌取决于样本误差；在诊断胆汁淤积时不做首选手段。

55　腹水

定义

腹膜腔内液体聚集。少量可无症状；随液量增加可引起腹胀、腹部不适感、厌食、恶心、饱胀感、烧心、腹胀痛和呼吸窘迫。

检查

体格检查　腹膨隆、液波震颤、移动性浊音、"水洼征"（在手膝位病人腹部低垂部位叩及浊音）。可引起阴茎或阴囊水肿、脐或腹股沟疝、胸膜渗出液。评估应包括直肠和盆腔检查以及肝脾。在肝硬化的病人可见肝掌和蜘蛛痣。脐周结节（Sister Mary Joseph结节）提示盆腔或消化道肿瘤转移灶。

超声/CT 非常灵敏;可区分液性和囊性包块。

诊断性评估

须做诊断性穿刺(50～100ml)。常规评估包括外观、蛋白、白蛋白、葡萄糖、细胞计数和分类、革兰染色、抗酸染色、培养、细胞检查、在某些病例检查淀粉酶、LDH、甘油三酯、结核菌培养。少见情况下需要腹腔镜甚或剖腹探查。由于心衰(如:缩窄性心包炎)引发的腹水需经右心导管评估。

鉴别诊断 90%的病例是由于肝硬化、肿瘤、CHF、结核引起。

1. 腹膜病变:感染(细菌、结核、真菌、寄生虫)、肿瘤、结缔组织病和其他(Whipple 病、家族性地中海热、子宫内膜异位症、淀粉样腹膜炎等)。

2. 非腹膜病变:肝硬变、CHF、Budd-Chiari 综合征、肝静脉闭塞症、低蛋白血症(肾病综合征、蛋白流失性肠病、营养不良)、其他(粘液性水肿、卵巢病变、胰腺炎、乳糜样腹水)。

血清-腹水白蛋白梯度的病生理分类 血清和腹水的白蛋白浓度差反映了静水压的失衡:

1. 低梯度(血清腹水白蛋白比<1.1):2^0 细菌性腹膜炎、肿瘤、胰腺炎、血管炎、肾病综合征。

2. 高梯度(血清腹水白蛋白比>1.1 提示腹水原因为门脉高压症):肝硬化、CHF、Budd-Chiari 综合征。

腹水的表现特征 见表 55-1。

肝硬化腹水

病因 相关因素:(1)门脉高压;(2)低白蛋白血症;(3)肝淋巴液;(4)肾性钠潴留-继发于醛固酮增多症、交感神经活性增加(肾素血管紧张产生)。可由周围动脉血管扩张开始、内毒素和细胞因子触发和氧化氮介导;导致有效的血浆容量减少及代偿机制激活,引起肾性钠潴留和血管内容量增加。

Rx 治疗

最大变化约 700ml/天(周围水肿可能会变化更快)。

1. 严格限制盐摄入量(Na 400mg/天)。

2. 如有低钠血症时,限制液体摄入在 1～1.5L。

3. 当限盐 1 周后效果不明显或尿钠浓度<25meq/L 时使用利尿剂;螺内酯(作用弱、保钾、醛固酮拮抗剂)100mg/天,口服,每 4～5 天增加 100mg,至最大量 400mg/天;速尿 40～80mg/天口服或静

表 55-1 腹水特征

原因	外观	蛋白,g/dl	血清/腹水白蛋白比	细胞计数,每 μL		其他
				RBC	WBC	
肝硬化	草黄色	<2.5	>1.1	低	<250	—
肿瘤	草黄色、血性、粘稠或乳糜样	>2.5	不定	常高	>1000(>50%淋巴细胞)	+细胞学
2°细菌性腹膜炎	混浊或脓性	>2.5	<1.1	低	>10 000	+革兰染色、培养(常多器官)
自发性腹膜炎	混浊或脓性	<2.5	>1.1	低	>250 多核细胞	+革兰染色、培养
结核性腹膜炎	清亮、血性或乳糜样	>2.5	<1.1	偶高	>1000(>70%淋巴细胞)	+AFB 染色、培养
CHF	草黄色、偶为乳糜样	>2.5	>1.1	低	<1000(间皮细胞)	—
胰腺炎	混浊、血性或乳糜样	>2.5	<1.1	不定	不定	淀粉酶升高

脉，若需要，可以增加剂量(很可能引发肝肾综合征和脑病)，可每日增加 40mg/天至最大剂量 160mg/天，除非之前出现明显效果或并发症。

4. 监测体重、尿钠和尿钾、血电解质和肌酐。

5. 对大量腹水宜选择反复大量(5L)抽腹水并可辅以静脉输注白蛋白(抽出腹水的白蛋白含量约为 10g/L)作为初始治疗，因不良反应较利尿剂少。

6. 对顽固腹水病例，可考虑做门-颈分流术(TIPS)，尽管发生脑病的危险率为 20%～30%和分流狭窄与闭塞的发生率也较高。腹膜静脉(LeVen，Denver)分流(并发症—闭塞、感染、DIC 发生率高)和经颈门体静脉分流术(在终末期肝硬化病人死亡率高)已不被选择。对于合适的病人建议考虑肝移植(第 157 章)。

并发症

自发性细菌性腹膜炎 当肝硬化病人出现腹水合并发热、腹痛、腹水增多、肠梗阻、低血压、黄疸加重或肝性脑病时怀疑此诊断；腹水蛋白浓度低是易患因素。腹水 PMN 细胞计数>250μl 并有症状或>500μl 时怀疑诊断；细菌培养阳性(常为肠杆菌属、丁型链球菌、肺链球菌、绿色链球菌)。初始治疗：头孢噻肟 2g，q8h，IV；如 48h 后腹水内 PMN 计数明显下降，则表明有效；治疗持续 5～10 天或至 PMN 计数正常。口服诺氟沙星 400mg，qd、TMP+磺胺(增效联磺片)2 片 bid，每周 5 天可以降低复发危险，也可用环丙沙星 750mg，每周一次。对硬化性腹水和白蛋白<10g/L(1g/dl)的腹水患者考虑预防性治疗(在第一次腹膜炎之前)。

肝肾综合征 进展性的肾功能衰竭临床特征为：氮质血症，少尿，尿钠<10mmol/L，低血压，及容量变化调节不佳，由出血，脓毒症，过度利尿或穿刺术导致或与之同时发生。治疗：实验性扩容；TIPS(其益处存在争议)；选择性肝移植。

56 氮质血症与泌尿系统异常

肾功能异常，氮质血症

氮质血症是由肾脏排泄的含氮废物的过度潴留所致。升高的尿素氮(BUN)[>10.7mmol/L(30mg/dl)]及肌酐水平[>133μmol/L(1.5mg/dl)]常提示肾功能损害。可以通过测量肌酐清除率(CL_{Cr})(正

常＞100ml/min)来评价肾功能。但当肾功能较差时，通过测量肌酐清除率得出的结果较实际肾小球滤过率(GFR)为高。考虑到GFR的年龄相关性降低、体重以及性别等因素的影响，Cockcroft-Gaul推导出如下公式，来计算肌酐清除率。

$$\text{肌酐清除率(ml/min)}=\frac{(140-\text{年龄})\times\text{标准体重(kg)}}{\text{血浆肌酐(mg/dl)}\times 72}$$

此值乘以0.85即女性的肌酐清除率。

在肾病研究中，基于限制饮食后推导出的方程，GFR也可通过计算血清肌酐来评估。利用同位素标志物(例如碘油影酸盐)可更加精确地计算GFR。

肾功能损害的表现包括：容量超负荷，高血压，电解质异常(例如高血钾、低血钙、高血磷)，代谢性酸中毒，激素紊乱(例如胰岛素抵抗、功能性维生素D的缺乏、继发性甲状旁腺机能亢进症)，当肾功能损害严重时，会出现以下一种或多种的尿毒症症状：厌食、倦怠、意识模糊、震颤、胸膜炎、心包炎、肠炎、瘙痒、睡眠和味觉障碍，以及氨味。

氮质血症患者的检查方法显示在图56-1。

尿量异常

少尿 少尿是指尿液排出量减少，通常定义为＜400ml/d。无尿指尿量更显著的减少，即＜100ml/d。无尿意味着尿液排出缺陷。少尿常发生于容量减少时，和/或肾脏低灌注状态下，从而导致“肾前性氮质血症”和急性肾功能衰竭(140章)。以下因素可引起无尿：双侧尿路完全阻塞；严重血管病变(夹层或动脉闭塞)；肾静脉血栓形成；低容量性、心源性或败血症性休克。少尿绝非正常，因为每日至少需要生成400ml的最大浓缩尿，才能将体内代谢产生的溶质排出。

多尿 多尿的定义是尿量＞3L/d。多尿常伴夜尿、尿频，但必须与其他一些常见的、同样表现为尿频、尿急的下尿路疾病区别开，例如膀胱炎、前列腺炎。多尿常伴高钠血症(3章)，可由渗透性负荷(如高血糖)或对抗利尿激素(ADH)反应降低引起(表56-1)。根据病因，尿崩症可分为两种，由下丘脑生成ADH减少所致者称为中枢性尿崩症；由于肾脏对ADH作用不敏感所致者则称为肾性尿崩症。过量的液体摄入可导致多尿，但是原发性多尿很少造成血浆渗透压的改变，除非肾的浓缩稀释功能受损，如慢性肾衰。肾小管间质性疾病和尿路阻塞也与肾性尿崩有关。

多尿患者的检查方法在图56-2中显示。

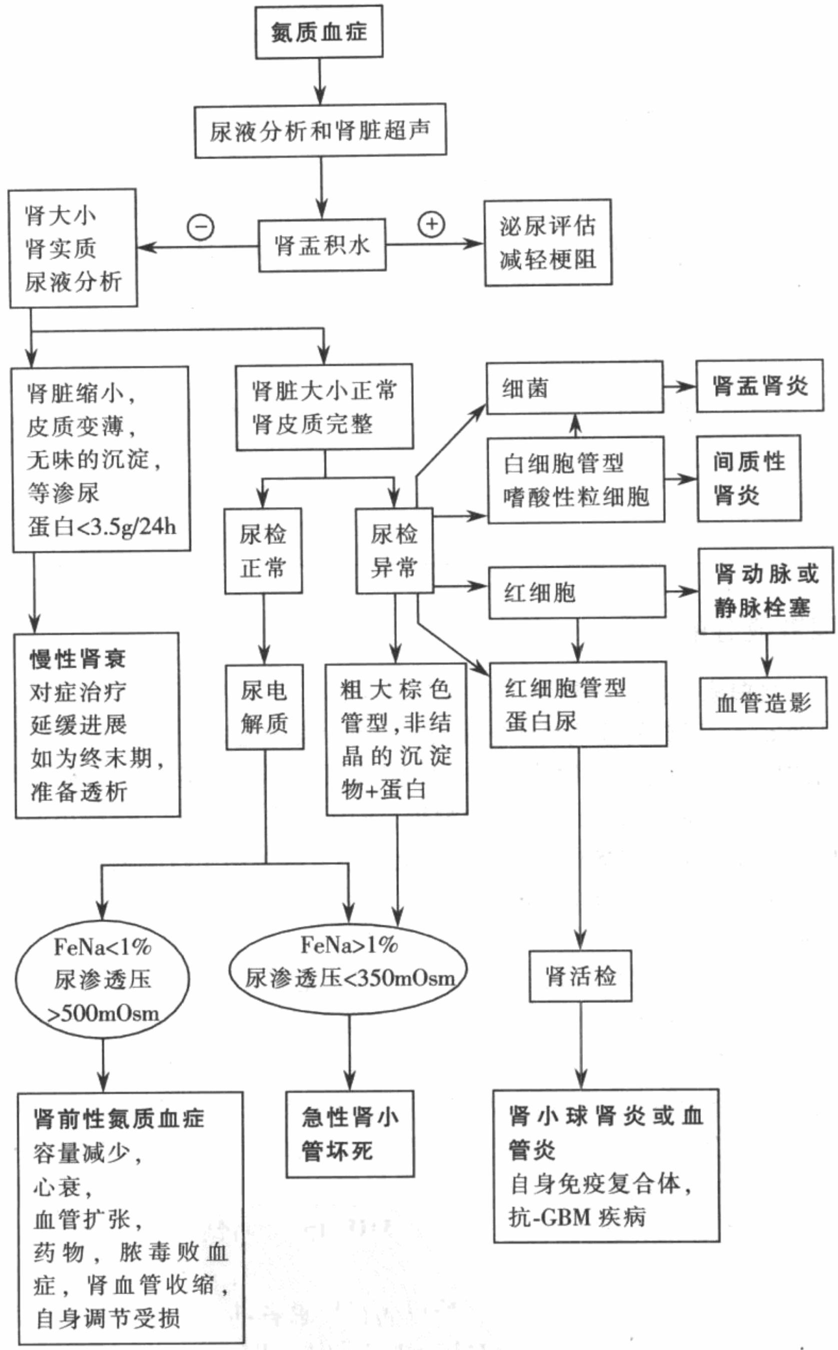


图 56-1　氮质血症患者的诊断流程　GBM，肾小球基底膜

表 56-1 多尿的主要原因

过多的液体摄入	肾性尿崩症
原发性烦渴	锂暴露
静脉输入液体	尿道堵塞
治疗	乳头坏死
利尿剂	反流性肾疾病
渗透性利尿	间质性肾炎
高血糖	高钙血症
氮质血症	中枢性尿崩症
甘露醇	肿瘤
放射对照	手术后
	脑创伤
	基底脑膜炎
	神经肉芽肿

尿液成分的异常

蛋白尿 蛋白尿是肾小球疾病的标志。正常尿蛋白水平应低于150mg/d。经典的检测是半定量化的，用中度敏感的测试片可计算蛋白浓度，因而水合作用可能影响测试片的蛋白浓度测定。许多商用测试片可检测尿白蛋白，却不能检测较小的蛋白质，如轻链。这些小的蛋白质需要用磺基水杨酸进行检测。更敏感方法可用于检测糖尿病的微量白蛋白尿。尿白蛋白与肌酐的比值＞30mg/g 提示存在微量白蛋白尿。

尿蛋白排泄在 500mg/d～3g/d 之间并无特异性，可见于许多肾脏疾病，如高血压性肾动脉硬化，间质性肾炎，血管性疾病，以及有轻微或无肾小球累及的原发性肾脏疾病。少量蛋白尿(500mg/d～1.5g/d)可见于剧烈运动后、体位变化、发热或充血性心衰。尿蛋白超过 3g/d 称为肾性蛋白尿，在肾病综合征中常伴随低白蛋白血症、高胆固醇血症及水肿。大量蛋白尿(大于 10g/d)可见于微小病变、原发性局灶节段性硬化、膜性肾病、塌陷型肾小球病变、HIV 相关的肾脏病变，且伴随多种肾外并发症(144 章)。

在部分患者中，尤其是对于糖尿病肾病患者，应用 ACE 抑制剂或者血管紧张素Ⅱ受体阻断剂可减少其尿蛋白水平。对于不同病因的肾病综合征的特异性治疗将在 144 章中详细讨论。

血尿 肉眼血尿是指尿液中存在明显的血液，相对于内源性肾脏疾病，肉眼血尿是下尿路疾病和/或出血素质的特征性表现(表56-2)。

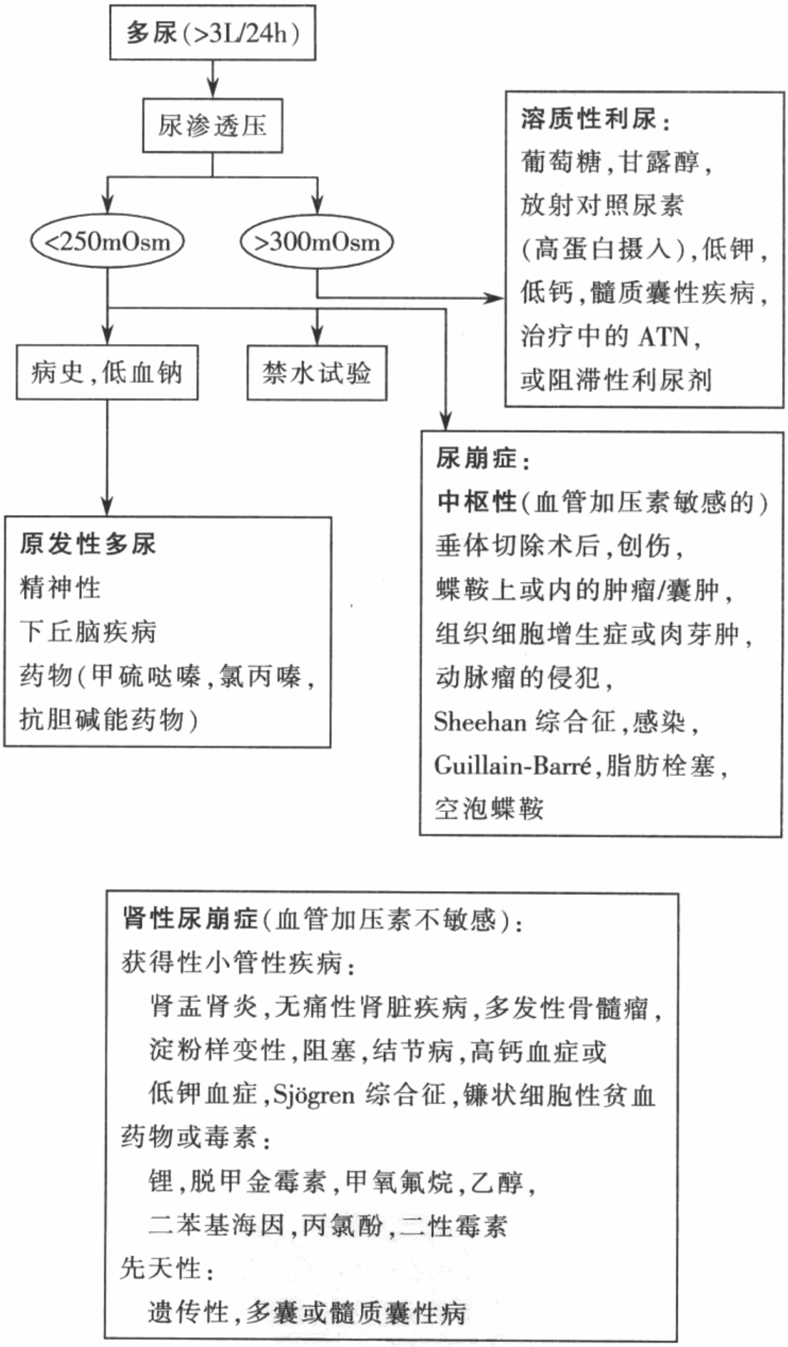


图 56-2　多尿患者的诊断流程　(OSM,渗透压;ATN,急性肾小管坏死)

表 56-2 血尿的主要原因

下尿道
细菌性膀胱炎
间质性膀胱炎
尿道炎(感染性或炎症性)
通过的或正在通过的肾结石
膀胱或其邻近结构的移行细胞癌
膀胱的扁平细胞癌(例如,血吸虫病后)
上泌尿道
肾细胞癌
年龄相关肾囊肿
其他肾癌(例如,大噬酸细胞瘤,错构瘤)
获得性肾囊性疾病
先天性肾囊性疾病,包括常染色体显性形式
肾小球疾病
肾间质疾病
肾结石
肾盂肾炎
肾梗死

然而多囊肾的囊腔破裂以及 IgA 肾病也可出现血尿。显微镜下血尿(>1～2RBC/高倍视野)并伴随蛋白尿、高血压、及活动性尿沉渣(肾病综合征)则很可能与炎症性肾小球肾炎有关(144 章)。

由于尿中游离的血红蛋白和肌红蛋白也可以被测试片检测到,因此尿沉渣阴性而测试片结果强阳性则提示溶血或横纹肌溶解,进一步鉴别可通过临床病史和实验室检查。红细胞管型并不常见,但其对于肾小球肾炎有高度的特异性。

血尿患者检查的方法在图 56-3 中显示。

脓尿 脓尿在炎性肾小球疾病中可伴随血尿。单纯脓尿最常见于上或下尿路的相关感染。脓尿也可以发生于过敏性间质性肾炎(常表现为嗜酸性粒细胞增多)、移植排斥以及非感染性、非过敏性肾小管间质性疾病。在某些临床背景下发现的“无菌”性脓尿(例如未发现细菌的白细胞尿)应该注意考虑肾结核。

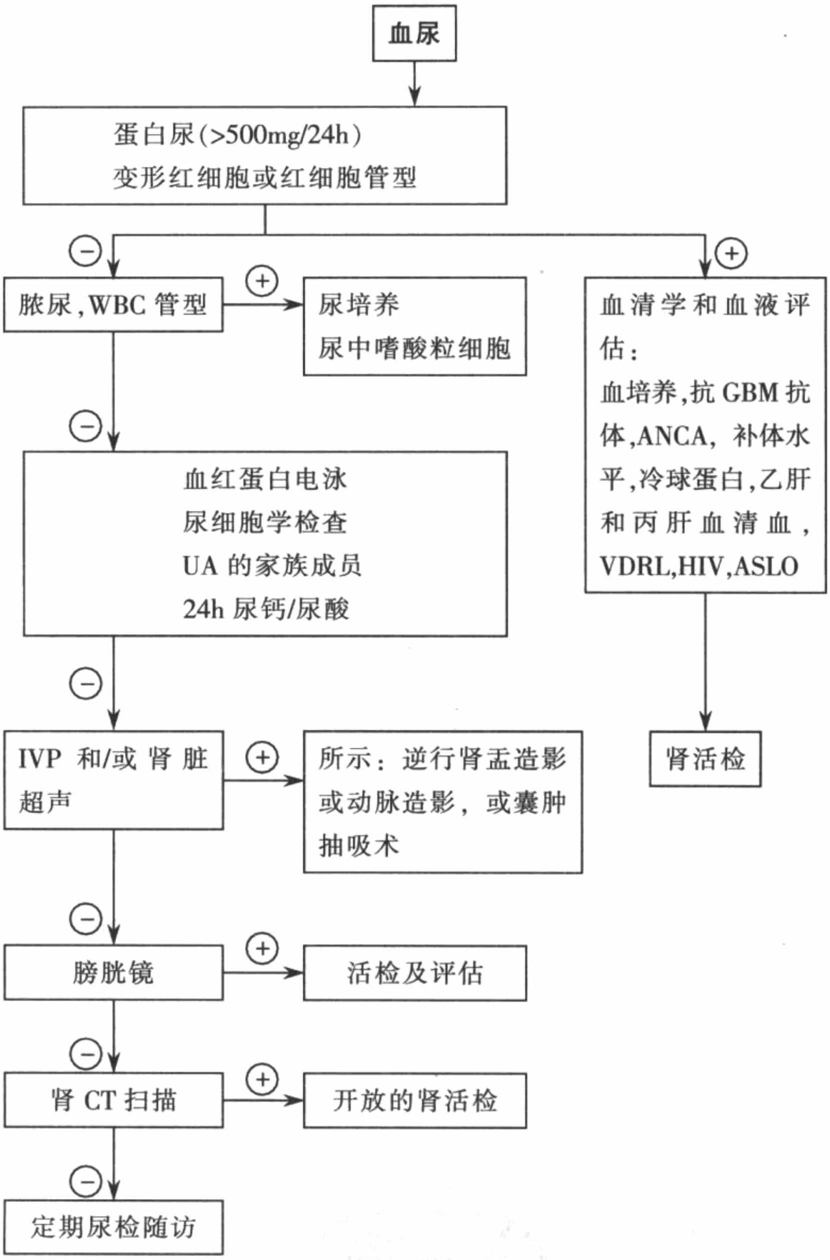


图 56-3　血尿患者检查流程　WBC,白细胞;GBM,肾小球基底膜;ANCA,抗中性粒细胞胞浆抗体;VDRL,性病研究实验室;ASLO,抗链球菌溶素 O;UA,尿分析;IVP,静脉肾盂造影;CT,计算机化断层

57 贫血与红细胞增多症

贫血

根据WHO的标准，贫血的定义是在成年男性，血红蛋白(Hb)浓度<130g/L(13g/dl)或红细胞比容(Hct)<39%；在成年女性，Hb小于120g/L(12g/dl)或Hct小于37%。贫血的症状和体征是多种多样的，取决于贫血的程度及发展速度。急性贫血几乎都是由于失血或者溶血。在急性失血时，低血容量决定着临床表象；其主要表现为低血压和器官灌注减少。大多数慢性贫血的伴随症状随患者年龄及重要脏器供血充足与否而不同。中度贫血常伴疲劳、乏力、喘息及心动过速。患者的皮肤和粘膜可表现为苍白。如果伸开手指时手掌皱褶的颜色比周围浅，则提示Hb水平常<80g/L。对于冠脉疾病(CAD)患者，可因贫血而引发心绞痛或者使发作更频繁、程度更严重，而颈动脉疾病患者，可加重头晕、目眩。

贫血的病因诊断应从以下三方面考虑：循环红细胞(RBC)减少，红细胞生成不足，或者红细胞的破坏、丢失增加以及失血。红细胞生成不足，可由于红细胞成熟障碍导致无效造血(通常形成过大或过小的红细胞)；或由于增生低下(尽管细胞大小正常，但数量太少)所致。

对贫血的基本评估包括：①网状红细胞指数(RI)②红细胞涂片及红细胞计数[尤其是平均细胞体积(MCV)](图57-1)。

RI可帮助了解幼红细胞的增生程度，从而判断是红细胞的生成情况。由于不同Hct水平及骨髓网织细胞早期释放进入循环会导致循环网织红细胞的寿命延长，(通常为1天)，因此必须校正网状红细胞计数，所以，RI=(网状红细胞%×患者的HCT/45%)×(1/移动纠正因子)。移动纠正因子随着Hct的不同而变化：Hct=35%，移动纠正因子=1.5；Hct=25%，移动纠正因子=2；Hct=15%，移动纠正因子=2.5；RI<2%～2.5%提示红细胞生成不足而致严重贫血；RI>2.5%提示红细胞的过度破坏或失血。

如果贫血伴随低RI，那么红细胞的形态学检查则有助于进一步鉴别骨髓增生低下与成熟障碍。细胞质成熟缺陷(如铁缺乏或HB合成障碍)产生较小的红细胞，MCV<80；核成熟缺陷(如B_{12}与叶酸缺乏及药物的作用)产生较大的红细胞，MCV>100。骨髓增生状态低下时，红细胞形态基本正常，但是数量太少。骨髓穿刺检查常有助于评估贫血，但是多用于诊断骨髓增生低下。

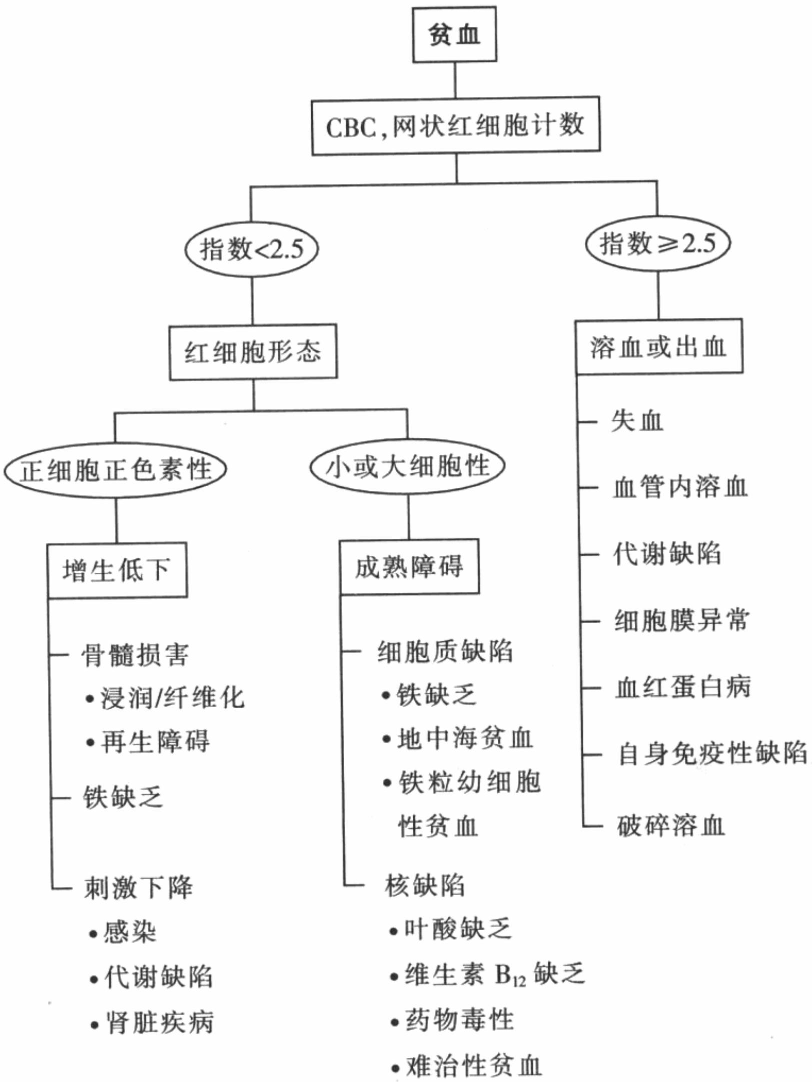


图 57-1 贫血的生理分类法

对于评估特殊类型贫血的其他实验室检查包括对这些病理生理缺陷的初步分类。这些在 64 章中进行更加详细的讨论。

红细胞生成过多(红细胞增多症)

红细胞增多症是指循环中红细胞的增加超过了红细胞的正常范围。Hb 水平异常增高，如果在男性 Hb 达 170g/dl，或在女性 Hb 达 150g/dl，应考虑红细胞增多症。红细胞增多症常常是在常规血细胞计数中偶然发现的。相对性红细胞增多症是由于血浆容量丢失(例如严重脱水、烧伤)，而并非红细胞总数实际增加。绝对红细胞增多症是红

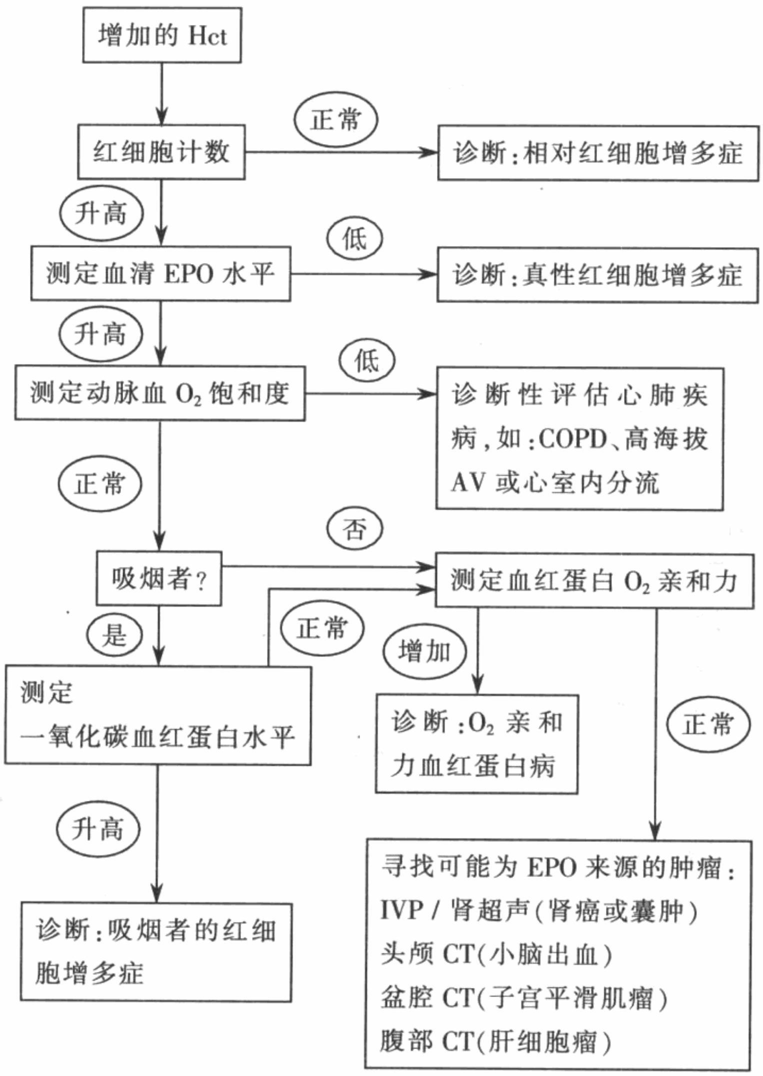


图 57-2 红细胞增多症患者诊断流程 EPO:促红细胞生成素;COPD:慢性阻塞性肺气肿;AV:房室;IVP:静脉肾盂造影;CT:计算机化断层

细胞总数实际增加。

病因 真性红细胞增多症(一种克隆性骨髓增殖性障碍),产生红细胞生成素的肿瘤(例如肾癌、小脑血管瘤),慢性低氧血症(例如高海拔、肺疾病),碳氧血红蛋白血症(例如吸烟),高亲合力血红蛋白变异,Cushing 综合征,雄激素过多。通过脾增大、白细胞增多症、血小板增多症以及 B_{12} 升高、血红蛋白减少等等,可鉴别真性红

细胞增多症与继发性红细胞增多症。评估红细胞增多症的方法见图 57-2。

并发症 由于高血黏度，而且氧释放减少，因此缺血性器官损伤与血栓形成(静脉或动脉)十分常见。

℞ 治疗

Hct≥55%时，无论何种原因，均推荐放血法，直到红细胞或 Hb 恢复到低一正常范围。

58 淋巴结病与脾脏增大

淋巴结病

由于皮肤或粘膜的伤口暴露抗原而导致抗原被抗原呈递细胞所摄取，通过淋巴通路运送到破损处最近的淋巴结。除脑与骨骼外，淋巴管路遍布全身。淋巴液通过流入导管进入淋巴结，通过流出导管输出。当抗原呈递细胞通过淋巴结时，将抗原提供给淋巴细胞。淋巴结内的淋巴细胞不断的被血液中的抗原-幼稚淋巴细胞所替代。他们通过特异的寄居因子滞留于淋巴结。B 细胞聚居在皮质的淋巴滤泡；T 细胞聚居在副皮质区域。当 B 细胞遇到与其表面的免疫球蛋白可结合的抗原时，它就将停留在滤泡中数日，并形成一个生发中心，在这里免疫球蛋白的基因发生变异，以产生对抗原具有更高亲和力的抗体。然后 B 细胞迁移到髓质区域，分化形成浆细胞，分泌免疫球蛋白到流出的淋巴液。

当淋巴结内的 T 细胞遇到可识别的抗原时，T 细胞增殖，并进入流出的淋巴液。富含对刺激抗原特异的抗体以及 T 细胞的外流淋巴液流经数个淋巴结后到达胸导管，胸导管则引流身体全部的淋巴液，由左锁骨下静脉进入血流。头、颈、右上臂的淋巴液汇入右锁骨下静脉。抗体及 T 细胞可从血流中聚集于感染区域。

淋巴结病可能是由感染、免疫性疾病、恶性肿瘤、脂质储存疾病、及一些不明原因的疾病(例如结节病、Castleman 病；表 58-1)所引起。淋巴结病的两个主要机制是对于免疫或感染性刺激的反应性过度增生以及通过癌细胞或充满脂质或糖蛋白的巨噬细胞的浸润。

表 58-1 与淋巴结病有关的疾病

1. 感染性疾病
   a. 病毒性的—传染性单核细胞增多症(EBV,CMV),传染性肝炎,单纯疱疹病毒,疱疹病毒-6,水痘-带状病毒,风疹病毒,麻疹,腺病毒,HIV,流行性角膜结膜炎,疫苗,疱疹病毒-8
   b. 细菌性—链球菌,葡萄球菌,猫抓疾病,布鲁氏病,土拉菌病,鼠疫,软下疳,类鼻疽,鼻疽,结核病,非典型分枝杆菌感染,原发和继发梅毒,白喉,麻风病
   c. 真菌性—组织胞浆菌属,孢子菌类,巴西类孢子菌
   d. 衣原体—性病性淋巴肉芽肿,沙眼
   e. 寄生虫—弓形虫,利什曼虫属,锥虫病,丝虫属
   f. 立克次体—沙螨热,立克次体痘
2. 免疫性疾病
   a. 风湿性关节炎
   b. 青年风湿性关节炎
   c. 混合性结缔组织病
   d. 系统性红斑狼疮
   e. 皮肌炎
   f. Sjogren 综合征
   g. 血清病
   h. 药物高敏感性—二苯基海因,肼苯哒嗪,别嘌呤醇,去氧苯巴比妥,金,酰胺咪嗪,等
   i. 血管免疫性肉芽肿性淋巴结病
   j. 原发性胆管硬化
   k. 移植对宿主的疾病
   l. 硅相关的
3. 恶性疾病
   a. 血液系统的—霍奇金病,非霍奇金淋巴瘤,急性或慢性淋巴细胞白血病,毛状细胞白血病,恶性组织病,淀粉样变性
   b. 转移性—从各种的原发部位。
4. 脂肪贮存性疾病—Gaucher 病,Niemann-Pick,Fabry,Tangier
5. 内分泌疾病—甲状腺功能亢进
6. 其他疾病
   a. Castleman 病(巨大淋巴结增殖)
   b. 结节病
   c. 皮肤病变淋巴组织增生
   d. 淋巴瘤样肉芽肿
   e. 组织细胞性引起坏死的淋巴结炎(Kikuchi 病)
   f. 窦组织增生伴巨大淋巴结病(Rosai-Dorfman 病)
   g. 粘膜皮肤的淋巴结综合征(Kawasaki 病)

续表

h. 组织细胞增多病 X
i. 家族性地中海发热
j. 严重的高甘油三酯血症
k. 窦的管道变形
l. 淋巴结的炎症性假瘤

注：EBV，Epstein-Barr 病毒；CMV，巨细胞病毒

诊断思路

病史　年龄、职业、动物接触史、性取向、物质滥用史、用药史、伴随症状均影响诊断的结果。40 岁以上患者发生淋巴结肿大多为恶性。对于农民，布鲁杆菌病及淋巴瘤的发病率增加。男性同性恋可能患 AIDS 相关的淋巴结肿大。对于酒精和香烟滥用者恶性疾病的危险性增加。苯妥英可诱发淋巴结病。如果同时存在颈部淋巴结肿大、咽喉疼痛、发热、夜间出汗及体重减轻等则提示特殊的疾病诊断（前者可能为单核细胞增多症，后者可能为何杰金 Hodgkin 氏病）。

体格检查　在鉴别诊断中，淋巴结肿大的部位、大小，结节的质地、压痛与否十分重要。广泛的淋巴结肿大（3 个或更多解剖区域）提示系统性感染或淋巴瘤。锁骨下或三角肌淋巴结肿大通常是不正常的，且应活检。＞4cm 的结节应立即活检。与周围软组织固定的坚硬结节常是转移癌的一个信号。有压痛的结节常是良性的。

实验室检查　局部淋巴结肿大通常不需要实验室检查。如果发现广泛的淋巴结肿大，淋巴结活检远优于整套的实验室检查，应切除一个淋巴结，以便诊断。

Rx 治疗

40 岁以上、斜角肌或锁骨上淋巴结病，淋巴结直径＞4cm，质硬但无压痛的淋巴结患者均应立即进行淋巴切开活检。较为年轻患者，其淋巴结较小、质地为橡皮样或有压痛，可观察 7 到 14 天。经验性抗生素治疗并非是适应证。如果淋巴结缩小，可不必进行进一步的评估。如果增大，必须进行淋巴结的切开活检。

脾脏增大

正如淋巴结是特异性攻击抗原的组织，脾脏是特异性攻击血液所

产生抗原的淋巴器官。然而它没有输入的淋巴管系统。像淋巴结一样，脾脏有特异的区域制造抗体(滤泡)及增殖抗原特异性 T 细胞(动脉周围的淋巴鞘，或 PALS)。此外，脾脏还有完善的网状内皮系统，可清除颗粒、抗体包裹的细菌。血液流经脾脏后，其中的病原被滤过，并且红细胞质量得到控制——衰老的、无变形能力的红细胞被破坏，细胞内的包含物(有时包括如巴贝虫、疟原虫等致病原)在一个称为诱获的过程中被从细胞内剔除。某些情况下，脾脏能替代骨髓产生造血细胞。

正常的脾脏大约长 12cm、宽 7cm，一般不能触及。患者右侧卧位时，可叩及脾脏的浊音区在第 9 至第 11 肋间。触诊脾脏时最佳体位是在患者仰卧位伴膝弯曲。当患者吸气时，脾脏下降，可感觉到脾脏。物理诊断并不敏感，CT 或超声是更佳的检查。

脾脏增大有三个基本机制：(1)由于对脾功能需求增加所致的过度增生或增大(例如遗传性球形红细胞增多症时，对于缺陷红细胞清除需求的增加；对于系统性感染或免疫性疾病的免疫增生时)；(2)由于门脉高压所致的被动性血管充血；(3)恶性细胞、充满脂质或糖蛋白的单核巨噬细胞、淀粉样物质的浸润(表 58-2)。巨大的脾脏(可触及的脾脏在左肋弓边缘下＞8cm)通常提示淋巴增生异常或骨髓增殖异常。

表 58-2 根据发病机制对与脾脏肿大相关的疾病进行的分组

由于对脾脏功能需要的增加而肿大	
网状内皮系统增殖(将有缺陷的红细胞清除)	
球形红细胞增多症	
早期镰刀细胞贫血	
椭圆性红细胞增多症	
重型地中海贫血	
血红蛋白病	
阵发性夜间血红蛋白尿	
营养性贫血	
免疫性增殖	
对感染(病毒，细菌，真菌，寄生虫)的反应	
感染性单核细胞增多症	脾脏脓肿
AIDS	结核病
病毒性肝炎	组织胞浆菌病
巨细胞病毒	疟疾
亚急性细菌	利什曼虫
心内膜炎	锥虫病
细菌性败血症	海茵茨
先天性梅毒	
免疫调节蛋白紊乱	

续表

风湿性关节炎
(Felty 综合征)
系统性红斑狼疮
胶原血管病
血清病
免疫溶血性贫血
免疫性血小板减少症
免疫性中性粒细胞减少

药物反应
血管免疫肉芽肿性
淋巴结病
结节病
甲状腺毒症
(良性淋巴结肿大)
IL-2 治疗

骨髓外造血
骨髓纤维化
骨髓受到毒素,射线,放射性锶的破坏
骨髓受到肿瘤,白血病,Gaucher 病的侵犯

由于异常的门脉或脾脏血流所致的肿大

肝硬化
肝静脉阻塞
门静脉阻塞,肝内的或肝外的
门静脉的多孔样变形
脾静脉阻塞
脾脏动脉瘤
肝脏血吸虫病
充血性心衰
肝脏包虫病
门脉高压(包括上述的任何原因):"Banti 病"

脾脏的细胞内或细胞外沉积

淀粉样变性
Gaucher 病
Niemann-Pick 病
Tangier 病
Hurler 病及其他粘膜多糖
高血脂症
良性及恶性的细胞侵犯
白血病(急性,慢性,淋巴的,骨髓的,单核细胞的)
霍奇金病
骨髓增生综合征(例如,真性红细胞增多症)
血管肉瘤

续表

转移癌(黑色素瘤最常见)
噬酸细胞肉芽肿
组织细胞增多症 X
错构瘤
血管瘤,纤维瘤,淋巴管瘤
脾脏囊肿
病因学不明的
特发性脾脏肿大
铍中毒
缺铁性贫血

脾脏增大者外周血红细胞计数、白细胞计数、血小板计数可以正常、减少或增多,它取决于其基础疾病。一系或多系细胞减少可提示脾功能亢进或破坏增加。在脾功能亢进的病例中,切除脾脏,细胞减少通常能恢复正常。在缺乏脾脏功能亢进证据时,脾大的多种原因需依赖基础疾病的相关体征、症状、异常的实验室检查来进行诊断。脾脏切除很少用于诊断目的。

已切除脾脏的患者患不同病原所致(包括肺炎球菌、噬血流感杆菌)脓毒血症的危险性增加。由于脾脏切除术损害了对于这些抗原(与T细胞无关)的免疫反应,在脾脏切除术前应给予患者这些病原的疫苗。

(苗懿德　刘杰　康丽萍　郭远　魏雅楠　郑蓉　苏琳　译)

第 4 部分　眼、耳、鼻、喉的疾病

59　视力和听力机能紊乱的常见病症

眼部疾病

临床的判定

通过病史和查体，无需实验室和影像学检查而确诊大部分的眼科疾病。主要的视觉检查包括视敏度、瞳孔反射、眼球运动、眼位、视野、眼内压测定。眼睑、结膜、角膜、前房、虹膜、晶状体用裂隙灯来检查。眼底则用检眼镜检查。

急剧的视力下降或者复视而眼部表现不明显，无发炎症状通常表明有严重的眼部和神经疾病，需要紧急处理。相反的是，红眼病虽然有疼痛症状，但是只要没有累及视力不会有严重后果。

特殊的疾病

红眼和眼痛（常见的病因见表 59-1）。

表 59-1　红眼和眼痛的原因

钝伤和穿透伤	泪囊炎
化学照射	巩膜外层炎
角膜上皮擦伤	巩膜炎
异物	前葡萄膜炎（虹膜炎或虹膜睫状炎）
接触镜，隐形眼镜（过度使用或者感染）	眼内炎
角膜暴露（第五，第七脑神经瘫痪，睑外翻）	急性闭角型青光眼
结膜下出血	药物
睑缘炎	睑裂黄斑
结膜炎（感染或者过敏）	翼状胬肉
角膜溃疡	眼球突出（眼球后团块，眶蜂窝织炎，Graves 眼病，眶假瘤，颈内动脉海绵窦瘘）
疱疹角膜炎	
眼部带状疱疹	
干性角膜结膜炎（干眼）	

小外伤 这可能导致角膜磨损、结膜下出血或者产生异物。角膜上皮的完整则是通过在眼睛上滴一滴荧光素并用裂隙灯或者笔形小手电筒检查。在结膜穹隆处应该对异物进行仔细检查。为了进行充分的检查,有必要用一滴 0.5%丙氧苯卡因进行局部麻醉。

Rx 治疗

化学液体和异物进入眼睛需要用大量盐水冲洗。角膜磨损则需要应用局部抗生素,散瞳药(1%环喷托酯),和 24 小时眼科补丁。

感染 眼睑和结膜的感染(睑结膜炎)会产生眼红和刺激但是不会引起视力下降或疼痛。腺病毒是引起急性结膜炎最常见的原因。它会产生稀薄的水性排出物,而细菌感染引起的是更多的粘性脓性排出物。用裂隙镜检查,可以证明角膜未受影响,通过观察可以看到它保持洁净且有光泽。角膜的感染(角膜炎)比睑结膜感染更为严重,因为它可以产生瘢痕造成永久的视力下降。角膜内的小范围的脓疮和溃疡会产生视力下降,疼痛,前房炎症和眼前房积脓。荧光素染色呈树突状是单纯疱疹性角膜炎的特点。

Rx 治疗

治疗睑结膜炎需要严格保持手部清洁和局部应用广谱抗生素(阿尔布西 10%,多粘霉素-崔西杆菌素-新霉素,或者甲氧苄氨嘧啶-多粘霉素)。由于培养结果不明确,角膜炎需要凭经验使用抗生素(通常局部和结膜下用药)。疱疹角膜炎需要局部应用抗病毒剂、睫状肌麻痹药和口服阿昔洛韦。

炎症 眼部的炎症,若没有感染,可以引起巩膜外表层炎、巩膜炎或者葡萄膜炎(虹膜炎或虹膜睫状体炎)。大部分情况下是自发的,但是某些情况下并发于自身免疫病,无渗液。睫状体部潮红是由于结膜深部和角膜缘部巩膜血管的注射。虹膜炎结合部的诊断通过裂隙灯观察炎症细胞在前房(细胞和耀斑)积液中的漂流或者在角膜内皮中的沉淀(角膜后沉着物)。

Rx 治疗

瞳孔放大剂(1%环喷托酯)、非甾体类抗炎药和局部应用糖皮质激素(注:用眼用糖皮质激素长时间的治疗会引起白内障和青光眼)。

急性闭角型青光眼 较少见,是眼红,眼痛重要诱因。因为前房很

浅，房水被周边的虹膜阻塞而无法经过 Schlemm 管外流。眼内压急剧升高，引起眼痛、充血、头痛、恶心和视物模糊。发作时期的眼内压测量有诊断意义。

Rx 治疗

使用一滴 4%毛果芸香碱缩小瞳孔或者局部应用 0.5%盐酸安普乐定，0.5%噻吗洛尔和单独口服 500mg 醋唑磺胺来降低眼内压，急性发作则可以终止。为了防止将来再次发作则行激光虹膜切开术。

慢性视力下降　最常见的原因见表 59-2。

表 59-2　慢性进行性视力下降的原因

白内障	眼内瘤
青光眼	色素性视网膜炎
黄斑变性	特发性视网膜前膜
糖尿病性视网膜病	黄斑裂洞
视神经或视交叉肿瘤	

白内障　由于老化造成的晶体模糊不清。它通过外科抽取和用人工眼内晶体替代物治疗。

青光眼　一种视神经病变引起的视网膜神经节细胞死亡而导致的进行性视力下降。它引起眼内压的升高，但是也有许多患者眼内压是正常的。仅有个别病例可以用角关闭来解释；大部分患者是开角青光眼并且引起眼压升高的原因并不清楚。通过视野检查发现明确的弓状（神经纤维束）盲点和视神经盘的瓦形弯可以明确诊断。

Rx 治疗

局部应用肾上腺素激动剂（肾上腺素，盐酸地匹福林，盐酸安普乐定，溴莫尼定），类乙酰胆碱能药物（毛果芸香碱），β 受体阻滞剂（倍他洛尔，阿替洛尔，左布诺洛尔，美托洛尔，噻吗洛尔）和前列腺素类似物（菲那甾安）；碳酸酐酶抑制剂（醋唑磺胺）。外科滤器可以降低压力（滤帘切除术）。

黄斑变性　可分为湿性和干性。在干性中，细胞外碎片的团块，叫做脉络膜小疣，沉积于视网膜色素上皮细胞之下。随着它们的积聚，视力缓慢下降。在湿性中，新生血管在视网膜色素上皮细胞下增生。这

些新生血管的出血可引起老年人的突发性中央视觉丧失。黄斑检查表现出:脉络膜小疣和视网膜下出血。

Rx 治疗

用维生素C、E和β胡萝卜素和使用锌剂可延缓干性黄斑变性。湿性黄斑变性可以对出血小血管行激光凝固术。

糖尿病性视网膜病 大部分糖尿病患者发病后10～15年出现。背景性糖尿病性视网膜病变包括视网膜内出血、渗液、神经纤维层梗死(棉絮状斑点)和黄斑水肿。增殖性糖尿病性视网膜病以在视网膜表面内向生长新生小血管引起玻璃体出血和视网膜剥离引起失明为特点。

Rx 治疗

所有糖尿病患者应该定期找眼科医师检查以监视糖尿病性视网膜病。黄斑水肿应使用焦点或网格激光治疗。新生血管形成用视网膜激光凝固术治疗。

肿瘤 视神经肿瘤或者视交叉的肿瘤相对较少见但是经常漏诊,因为此病有渐进的视力丧失而且很少有其他症状,除视盘苍白。脑垂体肿瘤是最常见的损害。它引起双颞侧或者单眼的视力丧失。

Rx 治疗

大的脑垂体瘤压迫视交叉可以通过经碟窦途径摘除。在某些情况下,小的肿瘤可以保守观察或者用药物来控制住。

听力障碍

接近10%成人有一定程度的听力丧失。高达35%的高于65岁人有相当程度的听力丧失而需要助听器。听力丧失可以是由于外耳、外耳道、中耳、内耳或中枢听觉通路异常引起。总的说来,外耳、外耳道、中耳的损害会引起传导性耳聋,而内耳或第八脑神经的损害则引起感音性神经性耳聋。

诊断思路

确定发病(突发和隐伏)、进展(快和慢)情况,症状是发生在单侧还是双侧。询问是否有耳鸣、眩晕、失衡、耳涨满感、耳漏、头痛以及面和颅神经症状。前额部外伤,使用过耳毒性药物,暴露于职业或娱乐性噪

音下，还有有听力损害的家族史也很重要。

检查应该包括外耳、外耳道和鼓膜。老年人的外耳道通常干燥而脆弱；更容易使用挂墙吸引和耵聍钩清理而不必清洗。检查鼻子、鼻咽、脑神经和上呼吸道。表现为单侧浆液性渗出物应该进行鼻咽部纤维镜检查以排除癌肿。

Weber 和 Rinne 音叉实验用来辨别传导性听力下降和感音神经性听力下降。气骨导比较实验：音叉的尖部置于外耳道的开口部，柄部放于乳突。正常情况下，感音神经性耳聋的气导比骨导要响。骨导偏斜实验：音叉的柄部放在前额中线部。单侧传导性耳聋，声音是由受累的耳朵感受；对于单侧感音神经性耳聋，声音则是由未受累的一侧耳朵感受。

听力的实验室测定

听力的测定　纯音测听用来测定每侧耳朵的听力损害和确定听力下降的种类。语音的辨认需要神经发射更有同步性，这种同步性需要比评价纯音所需的同步性更强。听力的清晰度是通过言语测听法来评估的。鼓室测定法用来测量声音传入中耳的阻抗；为了诊断中耳积液，耳声发射需要插入外耳道扩音器，来测定柯蒂器的外毛细胞的功能，听觉阈以及辨别感音性神经耳聋的感音。耳蜗电流描记法来测量耳蜗和听神经的最早诱发电位，作用是用来诊断梅尼埃病。脑干听觉诱发反应用来对感音性耳聋进行定位。

影像学研究　对颞骨进行 1mm 的断层 CT 扫描可以确定外耳道的口径、听骨链的完整性、中耳或者乳突疾病的表现、内耳畸形和骨腐蚀（慢性中耳炎和胆脂瘤）。MRI 对后耳蜗结构，包括桥小脑角（前庭神经鞘瘤）和脑干的成像比 CT 要优越。

听力丧失的原因（图 59-1）

传导性耳聋　原因有耵聍、碎片和异物导致的外耳道阻塞；耳道内皮的肿胀；耳道闭锁；耳道的新生物；鼓膜穿孔；由于长期的外伤和感染导致的砧骨的骨疽造成听骨链的破坏；耳硬化；以及中耳的渗液、瘢痕和新生物。耳聋伴耳漏很可能是由于中耳炎或者胆脂瘤。

胆脂瘤等中耳或乳突的有层次的鳞状上皮组织是良性的，缓进型损伤导致骨和正常的耳组织的破坏。慢性耳漏，而合适的抗生素治疗无效表明是胆脂瘤；需要外科手术治疗。

传导性耳聋但是耳道和鼓膜正常表明是听小骨的病变。由于耳硬

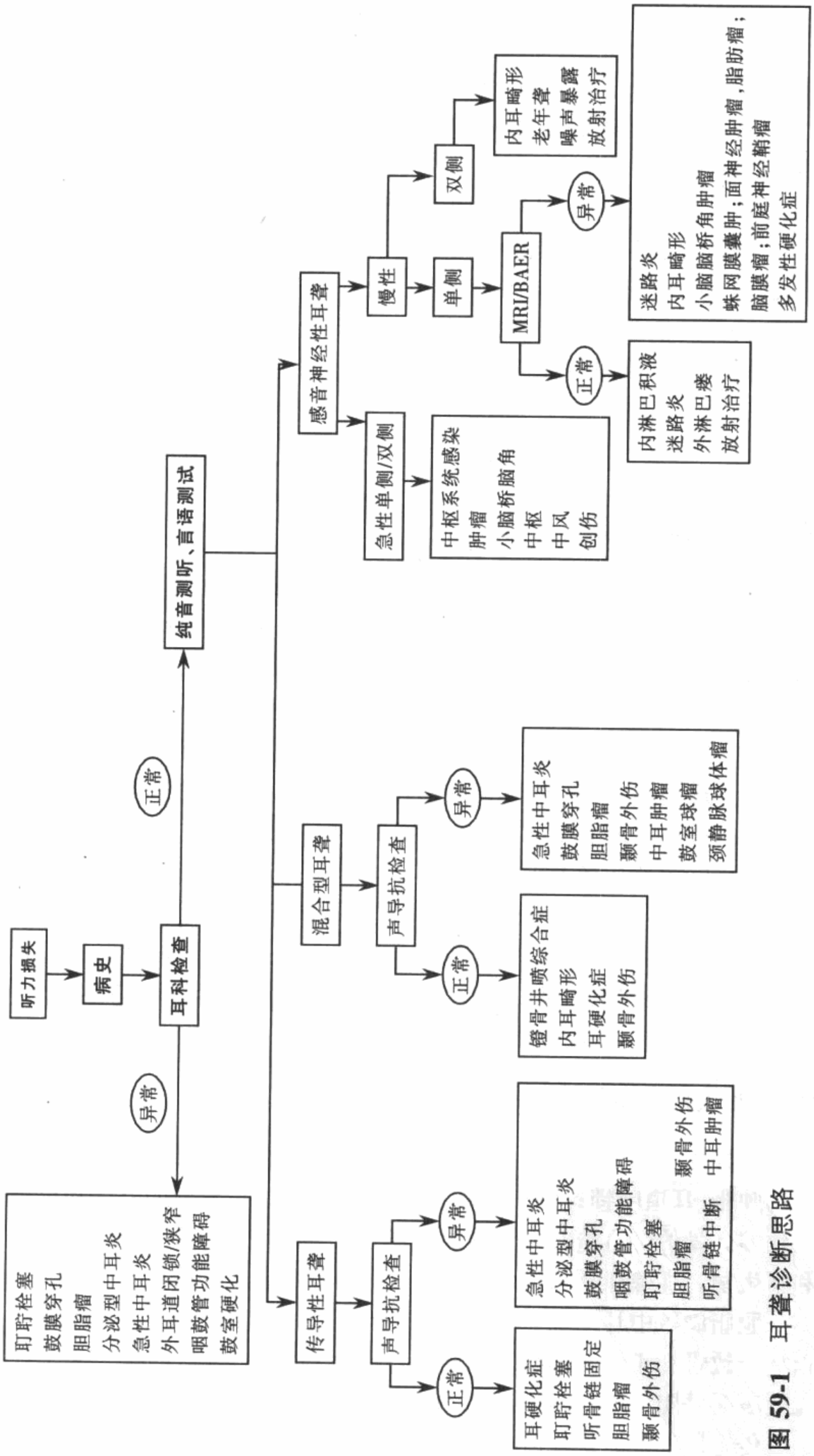

听力损失
病史
耳科检查
异常
耵聍栓塞
鼓膜穿孔
胆脂瘤
分泌型中耳炎
急性中耳炎
外耳道闭锁/狭窄
咽鼓管功能障碍
鼓室硬化
正常
纯音测听、言语测试
传导性耳聋
声导抗检查
正常
耳硬化症
耵聍栓塞
听骨链固定
胆脂瘤
颞骨外伤
异常
急性中耳炎
分泌型中耳炎
鼓膜穿孔
咽鼓管功能障碍
耵聍栓塞
胆脂瘤
听骨链中断
颞骨外伤
中耳肿瘤
混合型耳聋
声导抗检查
正常
镫骨井喷综合症
内耳畸形
耳硬化症
颞骨外伤
异常
急性中耳炎
鼓膜穿孔
胆脂瘤
颞骨外伤
中耳肿瘤
鼓室球瘤
颈静脉球体瘤
感音神经性耳聋
急性单侧/双侧
中枢系统感染
肿瘤
小脑桥脑角
中枢
中风
创伤
慢性
双侧
内耳畸形
老年聋
噪声暴露
放射治疗
单侧
MRI/BAER
正常
内淋巴积液
迷路炎
外淋巴瘘
放射治疗
异常
迷路炎
内耳畸形
小脑脑桥角肿瘤
蛛网膜囊肿；面神经肿瘤，脂肪瘤；
脑膜瘤；前庭神经鞘瘤
多发性硬化症

图 59-1 耳聋诊断思路

化引起的镫骨固定是低频率传导性耳聋的常见病因。多于20岁前到40岁发病。对于女性，耳聋经常在妊娠期首发。使用助听器或者行镫骨切除术可以修复听力。

咽鼓管功能障碍很常见而且易致急性中耳炎或者浆液性中耳炎。外伤，急性中耳炎或慢性中耳炎引起是鼓膜穿孔的常见原因。小的穿孔经常会自愈，大的缺损通常需要行鼓膜成形术。（治愈率>90%）。耳镜检查可以明确诊断急性中耳炎，浆液性中耳炎，慢性中耳炎，耵聍栓塞，鼓膜穿孔和咽鼓管功能障碍。

感音神经性耳聋 柯蒂器的外毛细胞损伤可以是由于剧烈的噪声，病毒感染，耳毒性药物（水杨酸盐类药物，奎宁及其类似物，氨基糖苷类抗生素，利尿剂，比如呋噻米和利尿酸，癌症化疗剂比如顺铂），颞骨骨折，髓膜炎，耳蜗性耳硬化症（见上），梅尼埃病，老化等原因。突发性单侧耳聋可能说明是内耳的病毒感染或者脑血管意外。在一些成年人中内耳的先天性畸形可能引起耳聋。单独的基因遗传缺陷或者合并环境的影响也可导致感音神经性耳聋。

老年性耳聋（年龄相关性耳聋）是成年人感音性耳聋最常见的病因。在早期，出现典型的对称性高频听力丧失；随着病情发展，听力丧失波及到所有频率。听力损害主要表现为清晰度的下降。助听器对听力有一定程度的修复；人工耳蜗植入术是用来治疗重型病例的。

梅尼埃病以阵发性眩晕，波动性感觉神经性听力丧失、耳鸣、耳涨满感为特征。它由内淋巴囊的功能障碍导致的内淋巴液压力增高引起。通常表现为低频单侧感音神经性听力损伤。须做MRI检查以排除耳蜗后的病变比如桥小脑角肿瘤或脱髓鞘紊乱。针对控制眩晕的治疗；低盐饮食、利尿剂、短期应用糖皮质激素和庆大霉素注射可能有效。对以上治疗无效的病例，行迷路和前庭神经节切除术以消除旋转性眩晕。而对于听力丧失，耳鸣和耳涨满感则无有效治疗方法。

前庭神经鞘瘤表现为单侧听力损伤，耳鸣，失衡（很少有眩晕）；颅神经损伤（三叉神经和面神经）可能伴发更大的肿瘤。

感音神经性耳聋可能也是由于肿瘤，血管性，脱髓鞘性，感染性（包括 HIV），或者退行性疾病，外伤而影响到中枢听觉通路。

耳鸣 定义为当周围无声音时而患者却感受到声音。这种声音可能是嗡嗡声、轰鸣声、铃声，也可能是搏动（与心跳同步）。耳鸣经常与传导性耳聋和感音神经性耳聋有关，而且可能是严重疾病的首发症状，比如前庭神经鞘瘤。搏动性耳鸣需要检查头部的脉管系统以排除血管瘤，比如静脉球瘤、动脉瘤和狭窄动脉病变；耳鸣也可能与浆液性中耳炎有关。

治疗

助听器已经得到改进，可以产生更加真实的声音，体积更小，以便它们可以完全置入耳道以减少患者使用的不便。数字助听器可以个人自行升级，多级的和定性的耳朵水平的扩音器可以更好地在噪声环境下使用。如果助听器不能产生足够的康复效果，人工耳蜗植入可以有较好的疗效。

耳鸣的治疗一直未能取得较好的效果。通过用背景音乐来掩蔽耳鸣可能会使耳鸣缓解。助听器也对耳鸣的治疗有帮助，比如耳鸣掩蔽器，这是一种装置，它可以产生一种比耳鸣更让人喜欢的声音而影响耳朵。抗抑郁剂也可以对治疗耳鸣产生一定的效果。

预防

对急性中耳炎使用速效抗生素，对于中耳溢液持续≥12 周的，行鼓膜切开术置管可预防传导性耳聋。由于使用氨基糖苷类抗生素引起的前庭功能丧失和耳聋可以通过监测血清高峰和波谷水平而预防。约有 1000 万的美国人患有噪声性耳聋，2000 万人因职业原因暴露于危害性噪声之下。避免暴露于较响的噪声下或者定时使用耳塞或暖手筒以减弱声音的强度可以防止噪声性耳聋。

60 上呼吸道感染

上呼吸道感染是常见疾病，尽管只有 25%是细菌引起的，但是它通常用抗生素治疗。不恰当的使用治疗上呼吸道感染的抗生素会引起社区获得性病原菌的抗生素耐药，比如肺炎链球菌。

非特异性上呼吸道感染

感冒表现为急性的、温和的、鼻粘膜卡他性症状，症状持续小于 1 星期。它由各种病毒引起：包括鼻病毒，冠状病毒，副流感病毒，流感病毒，腺病毒，呼吸道合胞体病毒。症状包括：鼻溢液、鼻充血、咳嗽、咽喉痛、嘶哑、不适、鼻塞和发热。因为继发性细菌感染仅 0.5%～2%并发感冒，且无明确有效抗生素。所以仅对症治疗。

鼻窦感染

鼻窦炎是一种炎症反应，最常见于上颌窦；其次常见的位置是筛窦、额窦、蝶窦。当窦口阻塞或者纤毛清除系统损伤时就会引起鼻窦感染。

急性鼻窦炎

病因学和流行病学　急性鼻窦炎，病程小于4周，通常由病毒引起，此病毒与引起非典型性上呼吸道感染的病毒是相同的。肺炎链球菌、流感嗜血菌和鼻粘膜的摩拉克氏菌属都可以引起急性细菌性鼻窦炎。经鼻气管插管引起的医院病例经常由金黄色葡萄球菌，革兰阴性杆菌和多种微生物引起，而且有很高的抗生素耐药性。急性真菌性鼻窦炎多发生于缺乏免疫力的宿主(糖尿病病人的鼻脑毛霉菌病和肺炎病人的曲霉病等)。

临床特征　急性鼻窦炎的常见表现包括鼻漏，充血，面神经痛，面神经高压，头痛，脓涕，牙痛。疼痛的部位与受侵犯的鼻窦有关，在病人弯腰和仰卧时症状加重。在较少的情况下，筛窦和蝶窦炎症引起前额和眼后疼痛，海绵窦血栓形成，眶蜂窝织炎。进展性额窦炎可以表现为"波特征"：额骨的肿胀和水肿。危及生命的并发症有髓膜炎、硬膜外脓肿、脑脓肿。

诊断　临床上很难区分病毒和细菌性鼻窦炎。病程小于7天则认为是病毒性的。对于症状持续大于7天的病人，40%～50%有细菌性鼻窦炎。如果考虑是真菌性鼻窦炎。则需要相关部位的活组织检查。医源性鼻窦炎应该做鼻窦的CT检查来确诊。

℞ 治疗

对成人推荐的药物治疗方案见表60-1。

大部分病人无须治疗，可自行好转。进行有利于引流的治疗。而对于无好转或者有严重疾病的患者应给予应用抗生素。若抗生素作用不明显则应外科引流或冲洗。对于有严重疾病或者有颅内并发症的患者需要考虑外科手术。对于患有侵袭性真菌性鼻窦炎的免疫低下的病人需要行广泛清创术。对于医院内感染需对患者使用对金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌，包括绿脓杆菌敏感的药剂。

慢性鼻窦炎

- 鼻窦炎持续>12个星期被认为是慢性鼻窦炎。
- 慢性细菌性鼻窦炎：由于纤毛清除系统的破坏而导致的反复的感染。患者有持续的鼻充血，鼻窦压力周期性的加重。鼻窦的CT检查可以确定病变的范围和治疗的效果。组织标本检查和培养有益于指导治疗。每3～4星期重复一次抗生素疗程。辅助治疗包括鼻内应用糖皮质激素、鼻窦冲洗、外科评价。复发是较常见的。

表 60-1 成人选择性上呼吸道感染诊断和治疗的指导方针

综合症状，诊断标准	推荐治疗
急性鼻窦炎	初期的治疗：
中等症状（比如鼻部化脓/充血或者咳嗽）持续>7 天或者	阿莫西林 875mg 口服 10 天，一天两次
严重的症状（无论持续多长时间）包括单侧/局部面部肿胀或者牙痛	增效磺胺甲基异噁唑两倍浓度药片口服 10 天，一天两次
	30 天内使用抗生素：
	阿莫西林，1000mg 口服 10 天，一天两次
	阿莫西林/克拉维酸钾，875mg 口服 10 天，一天两次或者
	抗肺炎球菌氟喹诺酮（比如左氧氟沙星 500mg 口服，一天一次）7 天
	最近的治疗失败：
	阿莫西林（1500mg）加克拉维酸钾（125mg）口服 10 天，一天两次或者
	阿莫西林（1500mg）加氯林肯霉素（300mg 一天四次）口服 10 天，或者
	抗肺炎球菌氟喹诺酮（比如左氧氟沙星 500mg 口服一天一次）7 天
咽炎	
链球菌咽炎的临床表现（比如发热，扁桃体肿胀，渗出，颈前	青霉素 V，500mg 口服 10 天，一天两次或者

续表

综合症状，诊断标准	推荐治疗
淋巴结肿大和触痛，无感冒咳嗽）	头孢菌素 IV，250mg 口服 10 天，一天四次或者
伴有风湿热史或者	红霉素，250mg 口服 10 天，一天四次或者
家庭史或者	苄星青霉素 G，一次剂量 120 万单位，肌肉注射
链球菌快速筛选阳性	
急性中耳炎	初期的治疗：
中耳溢液，鼓膜活动度缩小，鼓膜后有液气平面，鼓膜膨出，化脓性耳漏	阿莫西林，每天 90mg/kg(最高到 2g)分次口服，一天两次或一天三次，或
中耳疾病的症状和体征，包括发热，过敏	阿莫西林，每天 90mg/kg(最高到 2g)加克拉维酸钾，每天 6.4mg/kg，分次口服(一天两次)或
	头孢地尼，14mg/kg 口服，一天一次或者
	氯林肯霉素，每天 20mg/kg 分次口服(一天三次)，加增效磺胺甲基异噁唑，每天 10mg/kg，分次口服(一天两次)
	30 天内使用抗生素或者近期治疗失败：
	阿莫西林，每天 90mg/kg(最高到 2g)，加克拉维酸钾每天 6.4mg/kg；分次口服 10 天(一天两次)或者
	头孢地尼，14mg/kg 口服 10 天，一天一次或者
	头孢三嗪，50mg/kg 肌肉注射三天一天一次或者
	考虑鼓膜切开术

• 慢性真菌性鼻窦炎：在有免疫能力的患者表现为非侵袭性。温和的、无痛的病例通常行外科内镜治疗而无须抗真菌药剂而治愈。单侧疾病合并鼻窦内的足菌肿(真菌球)须用外科治疗，如果发生骨侵蚀则需要合用抗真菌药剂。过敏性真菌性鼻窦炎见于患有鼻息肉和哮喘的病人。

耳和乳突的感染

外耳感染

• 耳蜂窝织炎：外耳压痛，红斑和肿胀，尤其是小叶，伴轻微外伤。使用热敷和对金黄色葡萄球菌和链球菌敏感的抗生素(双氯西林)。

• 软骨膜炎：耳廓软骨膜感染伴小外伤(耳刺穿伤)。治疗应针对最常见的病原微生物，铜绿杆菌，金黄色葡萄球菌，比如使用抗假单胞菌属青霉素或者抗青霉素酶-青霉素(萘夫西林)加抗假单胞菌属喹诺酮(环丙沙星)。可能需要外科引流；经过几星期可消退。

• 外耳炎

1. 急性局限性外耳炎，耳道外三分之一的疖病，通常由金黄色葡萄球菌引起。

2. 急性弥漫性外耳炎就是游泳耳病。假单胞杆菌或者其他革兰阴性菌或革兰阳性菌引起耳道的浸渍和刺激。患者耳道疼痛剧烈，红斑，肿胀，从耳朵排出白色块状排出物。治疗：清洗耳道，局部应用抗生素(新霉素和多粘霉素制剂)，用或不用糖皮质激素，以减轻炎症反应。

3. 慢性外耳炎通常由慢性中耳感染的持续引流，反复刺激导致，较少情况下由慢性感染比如结核病或者麻风病引起。患者瘙痒而无疼痛。治疗以消除不适为主。较难缓解。

4. 恶性或者引起坏死的外耳炎是一种侵袭性，会危及生命的疾病，它主要发生于老年糖尿病和免疫低下的患者。疾病发展从几星期到几个月。表现为明显的耳和耳道严重的耳痛以及化脓性耳漏和红斑。在检查中，可以看到耳道的后下壁骨与软骨结合处有肉芽组织。若不经处理，这种情况有较高的死亡率。可涉及颅底、颅神经以及脑。假单胞杆菌是最常见的病原体，但是其他革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌，曲霉菌也可引起此病。活组织检查应该以诊断为目的。抗铜绿假单胞杆菌素(氧哌嗪青霉素，头孢他啶)和氨基糖苷或者氟喹诺酮抗生素滴剂加糖皮质激素对假单胞杆菌有效。

中耳感染

咽鼓管功能障碍，通常与上呼吸道感染有关，引起无菌性炎症。当

病毒和细菌的二次感染发生时而引起感染。

• 急性中耳炎：上呼吸道感染的病毒可以引起中耳炎，或易致细菌性中耳炎。肺炎链球菌是引起此病最常见的细菌；其次是流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌。患者有中耳溢液、鼓膜固定、红斑、膨出或收缩，可能自发性穿孔。其他症状包括耳痛、耳漏、听力下降、发热、过敏。大部分急性中耳炎无须治疗，一星期左右自行消退。美国的医师通常开抗生素的处方。但是，对于病情较轻和中等的患者宜首先应用止痛和抗炎药剂，如患者 2～3 天仍无好转，则应用抗生素。首选阿莫西林，尽管其抗生素耐药性在升高。见表 60-1 治疗方案。

• 浆液性中耳炎：中耳炎伴有渗出可以持续几个月而无感染征象。对于双侧耳渗出持续三月以上并伴有双耳听力下降的病人应使用抗生素治疗或者鼓膜切开术加鼓膜造孔插管。

慢性中耳炎：持续性和反复性化脓性耳漏伴鼓膜穿孔。活动性疾病可导致骨侵蚀、脑膜炎和脑脓肿，需要外科治疗。非活动性疾病的治疗主要是在引流的时期反复应用局部抗生素。

• 在抗生素应用时期较少发生乳突炎。乳突气房与中耳相通，化脓性渗出可以引起周围的骨腐蚀和脓肿样的空腔。患者有疼痛，红斑和乳突肿胀并伴有中耳炎的症状和体征。并发症较少见，包括骨膜下脓肿、颈深部脓肿、鼻窦脓毒血栓。须进行细菌培养来指导治疗。

口腔和咽部感染

急性咽炎

• 病毒性：呼吸道病毒引起的疾病症状较轻，表现为非典型性上呼吸道感染的症状，如颈部淋巴结触痛、低热。流感病毒和腺病毒可以引起严重的渗出性咽炎伴发热。单纯疱疹病毒多引起咽部炎症和渗出并伴有腭部水疱和溃疡。柯萨奇病毒 A 引起软腭和腭垂的小囊泡而形成浅白溃疡。EB 病毒和巨细胞病毒引起渗出性咽炎以及传染性单核细胞增多症的症状。艾滋病病毒引起发热、肌痛、不适和斑丘疹。

• 细菌性：在成年人中 A 组链球菌属引起的咽炎占 5%～15%，而在 5～15 岁的儿童中的比例则占首位。其他细菌性的病因有 C 组和 G 组链球菌属，淋球菌，白喉杆菌和厌氧菌。链球菌咽炎的症状，由轻度到深部咽痛，发热，寒战，腹痛和咽膜充血伴有扁桃体肥大和渗出。多无鼻炎的症状。通过快速的检测 A 组链球菌抗原做出诊断。如果快速检测是阴性，大部分专家推荐儿童做喉部细菌培养，但是对成人这种检测不推荐，因为在成人，此病发生率很低。治疗方案见 60-1 和 95 节。

口腔感染

由念珠菌引起的口唇疱疹病毒感染和鹅口疮分别见107和113章。

喉和会厌感染

• 喉炎：一种常见的综合征，通常由主要的呼吸道病毒引起，仅在较少的情况下由细菌引起(例如：A组链球菌属，白喉杆菌，卡他莫拉菌)。患者声音嘶哑，音调降低或者失声，而且有鼻炎的症状。治疗包括雾化，休息嗓子和如果培养有A组链球菌，则使用抗生素治疗。

• 假膜性喉炎：病毒引起的疾病，表现为声门下区肿胀，主要感染小于6岁的儿童。

• 会厌炎：急性，进展迅速的会厌和结缔组织的蜂窝织炎。抗流感疫苗可以在大于90%的儿童中降低会厌炎的发病率，但是在成年人中发生率一直保持稳定。在成年人，会厌炎由A组链球菌，肺炎链球菌，嗜血杆菌，副流感病毒，金黄色葡萄球菌。症状包括发热，严重的咽喉痛，全身中毒症状，和身体前倾时流涎。可能表现为呼吸道阻塞的症状且进展迅速。在青少年和成年人与儿童相比较少有急性症状。检查可以表现为呼吸道窘迫，吸气性喘鸣和胸壁凹陷。在充分准备下(比如在手术室)为了诊断行直接纤维喉镜检查，并可以取得标本做培养，放置器官内插管。治疗以保护呼吸道为主。在某些病例，如会厌炎，需要做血液培养，样本获得后，使用对流感病毒有效的IV抗生素(比如氨比西林/舒巴坦或者第二代或第三代头孢菌素)7～10天。

颈深部结构感染

这些感染包括脓性颌下腺炎、雷米尔氏综合征和咽后脓肿，将在第100章讨论。

(秦勇 译)

第5部分　皮肤病学

61　皮肤的一般检查

皮肤病的评估主要依靠皮肤的客观表现，因此对于因皮肤问题就诊的患者，物理检查往往先于病史的采集。根据对皮疹的彻底检查及精确描述往往可获得鉴别诊断，有关病史则可进一步缩小鉴别诊断范围。必要时再采取恰当的实验室或诊断操作以明确诊断。

物理检查

应在照明良好的房间内进行皮肤检查，患者应脱去所有衣服。手持式放大镜及便携手电筒（以便照亮皮疹）为非常有用的辅助设备。首先应在一定距离对皮肤进行整体观察，然后再检视具体皮疹。

分布　如图 61-1 所示，皮疹分布可提供很有价值的诊断线索：皮疹泛发提示系统性疾病；光暴露部位皮疹提示系统性红斑狼疮、光敏性皮肤病、光毒性皮肤病、多形性日光疹、迟发性皮肤卟啉症等；皮疹分布于单个皮区提示带状疱疹；皮疹分布于肘膝伸侧提示银屑病；皮疹分布于屈侧如肘窝、腘窝提示异位性皮炎。

排列和形状　可描述单个或多个皮疹。

线状可见于接触性皮炎（如有毒的常春藤）、Koebner 现象（外伤部位出现皮疹）；环状，皮疹具活动性边缘，中央消退，可见于游走性慢性红斑、远心性环形红斑、体癣等；虹膜样或靶形皮疹具有 2 个或 3 个不同色调的同心环，见于多形性红斑；圆形可见于荨麻疹、玫瑰糠疹的母斑；钱币状见于钱币状湿疹；点滴状见于点滴状银屑病；麻疹样皮疹由小的融合性丘疹融合形成各种形状，可见于麻疹及药疹；网状皮疹可见于网状青斑；疱疹样皮疹指成簇的水疱、丘疹或糜烂，可见于带状疱疹。

原发皮疹　是由皮肤病理变化直接产生的皮肤改变。

斑疹是限局性皮肤颜色改变，与周围皮肤平齐。斑片为直径超过 2cm 的斑疹。丘疹为直径小于 1cm 的限局性隆起性皮肤损害。结节为直径超过 1cm 的可触及皮疹。斑块为直径大于 1cm 的扁平、隆起的损害。水疱是界限清楚的隆起性损害，直径小于 1cm，内含清澈液体。大疱是直径大于 1cm 的水疱。脓疱为皮肤内界限清楚的灶性炎症细胞聚集。风团为真皮浅层水肿引起的一过性略隆起的损害。囊肿（真性囊肿）是在囊壁内含有液体或半固体物质的囊样损害。

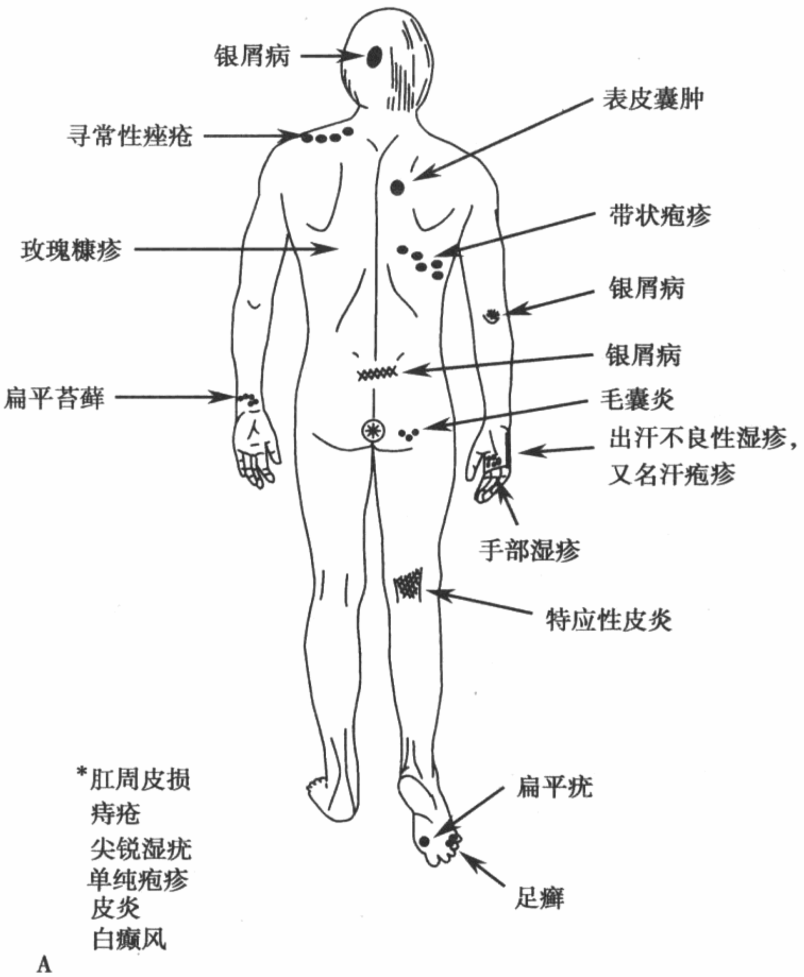
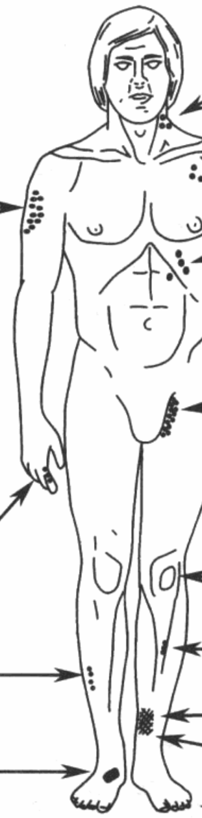


图 61-1 一些常见皮肤病和皮疹的分布

继发皮疹 由原发皮疹转变而来，常由于搔抓、继发感染、出血等引起。

鳞屑为粘附于皮肤的过多角蛋白的堆积。痂由局部皮肤表面炎症细胞及浆液干涸而成。表皮抓破是搔抓导致的线状糜烂。糜烂是限局性表皮脱落而露出的潮湿面，常凹陷。溃疡较糜烂更深，是表皮及真皮乳头层的缺损，愈合后可留瘢痕。萎缩可分为：(1)表皮萎缩，表皮变薄，失去正常皮纹；(2)真皮萎缩，由于胶原纤维或真皮基质的丧失导致局部皮肤凹陷。苔藓样变为局部皮肤肥厚，皮纹加重，常继发于慢性搔抓。瘢痕为新生纤维组织替代原来正常真皮结构所致。

其他描述性词汇 颜色：如紫色、红色；体检特点，如局部温度、有无触痛；边缘是否清晰，表面轮廓是扁平的、带蒂的、疣状的、还是有脐



B

图 61-1(续)

凹的等。

病史

应当获取全面的病史资料，应特别注意以下方面：

1. 皮疹的演变发展过程：起病部位、皮疹发展或播散的顺序、持续时间、慢性皮疹的消退或改善时间。

2. 皮疹的伴随症状：瘙痒、灼热、疼痛、麻木感；如何能缓解症状；一天当中何时症状最严重。

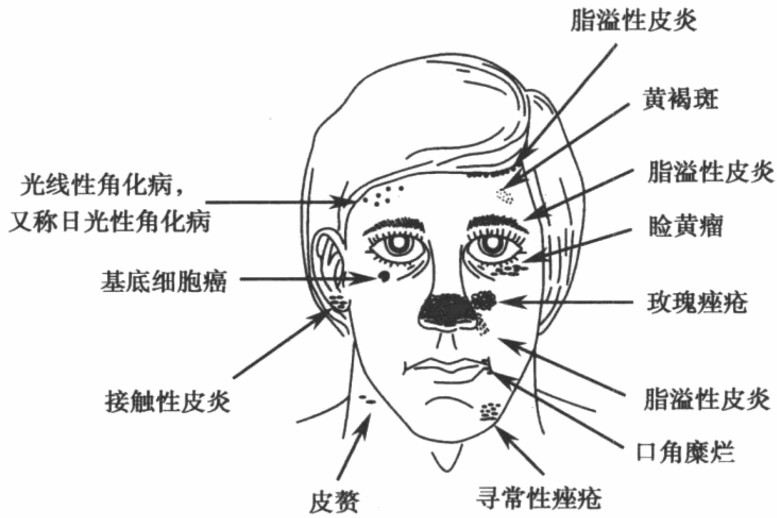
3. 目前及近期的治疗药物：包括处方药及非处方药。

4. 伴随的系统症状：如身体不适、疲劳、关节痛。

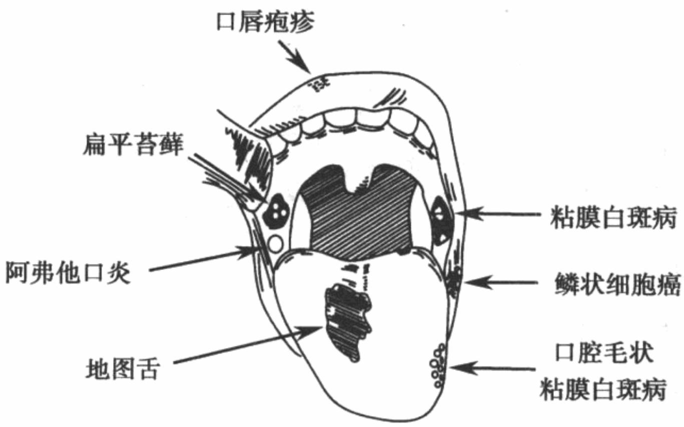
5. 伴随疾病或既往病史。

6. 过敏史。

7. 是否伴光敏感。



C



D

图 61-1(续)

8. 系统回顾。

辅助诊断技术

真菌镜检 对于皮肤癣菌和酵母菌的检查很有用。轻轻刮取脱屑性皮疹活动边缘的皮屑，病甲最好取变色的甲屑及甲下碎屑。将标本置于载玻片上，加1滴10%-15%氢氧化钾溶液，覆以盖玻片，小心加热后在显微镜下检查。阳性者可在角质形成细胞间发现透明的有分支的菌丝。

Tzanck 涂片　对于疱疹病毒的检查很有用。最好取材早期水疱。用 15 号手术刀片小心去除疱顶,用刀片腹部轻轻刮取疱底物质(保持刀片垂直于皮肤表面以防划破皮肤)。将刮取物置于载玻片上,用 Wright 或 Giemsa 染色。阳性结果可见多核巨细胞。

皮肤活检　为小手术,部位选择非常重要。

玻片压诊法　以判断皮疹受压后是否变白。用放大镜或载玻片压于皮疹表面并观察供血的变化。如血管瘤会变白,而紫癜不会。

伍德灯检查　用于判断细菌或真菌感染及某些皮肤病。

斑贴试验　用于确定引起皮肤过敏的特定抗原。

62　常见皮肤病

丘疹鳞屑性皮肤病

表现为丘疹及脱屑。

银屑病　为慢性复发性皮肤病。典型皮疹为界限清楚的红色斑块,表面覆银白色鳞屑。好发于伸侧(如膝部、肘部及臀部),也可累及手掌及头皮(特别是前发际)。其他伴随症状包括银屑病性关节炎(见第 164 章)及甲改变(甲松离、甲凹坑、或甲板增厚伴甲下碎屑堆积)。

Rx 治疗

保持皮肤滋润;外用糖皮质激素、维生素 D 类似物(卡泊三醇)及维甲酸(他扎罗汀);紫外线疗法(包括 PUVA 疗法);严重病例可予甲氨蝶呤或环孢霉素;还可予阿维 A,但要注意其致畸性。慢性中重度斑块型银屑病患者可考虑使用 Efalizumab(人化单克隆抗 CD11a 抗体)或 alefacept(LFA-3/人 IgG1Fc 段融合蛋白)治疗。Etanercept(TNF 受体/人 IgG1Fc 段融合蛋白)已被批准用于银屑病性关节炎的治疗,目前该药对银屑病的治疗还在研究中。

玫瑰糠疹　为自限性疾病,病程一般 3～8 周。最初表现为单发直径 2～6cm 环状鲑鱼色斑片(前驱斑),边缘脱屑,数天至数周后皮疹泛发,累及躯干及四肢近端。单个皮疹与前驱斑类似,但稍小,排列匀称,皮疹长轴与皮纹一致。临床表现可类似于二期梅毒疹。

Rx 治疗

本病为自限性,对症治疗即可。可口服抗组胺药控制瘙痒,外用糖皮质激素,部分病例可考虑进行 UVB 治疗。

扁平苔藓 病因不清楚，可见于摄入某些药物及慢性移植物抗宿主病。皮疹表现为瘙痒性、多角形、扁平、紫色丘疹。病程长短不一，多数在发病后6～24个月自行消退。

℞ 治疗

外用糖皮质激素。

湿疹类皮肤病

湿疹 湿疹或称皮炎，为一种反应类型，临床及病理表现多样，为一组疾病的统称。

特应性皮炎 特应性三联征包括枯草热、哮喘和湿疹。常为慢性反复性、严重瘙痒的湿疹样皮疹，表现为脱屑性红斑、水疱、结痂及皲裂。皮疹常见于屈侧，好发于肘窝及腘窝，严重病例可表现为红皮病。多数患者鼻前庭及皮肤表面可检出金黄色葡萄球菌。

℞ 治疗

避免刺激、皮肤保湿、外用糖皮质激素、治疗感染。传统外用治疗无效的严重病例才考虑系统应用糖皮质激素。

变应性接触性皮炎 为皮肤暴露于抗原物质后发生的迟发性超敏反应。皮疹发生在接触部位，表现为水疱、渗出、结痂；常见线状排列的水疱。常见变应原包括植物树脂（有毒的常春藤、橡树、漆树）、镍、橡胶及化妆品。

℞ 治疗

避免接触致敏原，外用糖皮质激素，皮疹泛发者可考虑系统应用糖皮质激素2～3周。

刺激性接触性皮炎 是由于外源性物质直接损伤造成的皮肤炎症。手为最常见发病部位，由于长期暴露于水和洗涤剂而引起或加重皮炎。皮肤表现为干燥、皲裂、红斑及肿胀。

℞ 治疗

避免刺激，建立保护屏障（使用乙烯树脂手套），外用糖皮质激素，治疗继发的细菌或皮肤癣菌感染。

脂溢性皮炎 为慢性非感染性皮肤病，表现为红色斑片，上覆油腻的黄色鳞屑。皮疹通常见于头皮、眉部、鼻唇沟、腋窝、胸部中央及耳后区域。

℞ 治疗

外用不含氟的糖皮质激素，外用含煤焦油、水杨酸、或硫化硒的香波。

感染

脓疱疮 为金黄色葡萄球菌或 A 组 β 溶血性链球菌引起的浅表皮肤感染。原发皮疹为表浅脓疱，破溃形成"蜜黄色"痂。紧张性大疱（大疱性脓疱疮）由金黄色葡萄球菌感染所致。皮疹可发生于任何部位，但面部多见。

℞ 治疗

浸透并轻柔去除皮疹表面结痂、外用抗生素。根据致病菌适当口服抗生素（见第 83 章）。

丹毒 为表浅的蜂窝组织炎症，最常见于面部，表现为表面发亮的红斑，皮温高，界限清楚，伴明显疼痛。由于感染表浅及伴随的水肿，皮疹表面常呈橘皮样。最常见致病菌为 A 组 β 溶血性链球菌，发生在皮肤创伤或其他破损处。

℞ 治疗

根据致病菌选择适当抗生素（见第 83 章）。

单纯疱疹（也可见第 107 章） 为复发性皮肤病，开始为红斑基础上群集水疱，之后糜烂，常继发葡萄球菌或链球菌感染。好发于口腔、外生殖器及肛门的皮肤粘膜交界面。也可导致严重内脏疾病，包括食管炎、肺炎、脑炎及播散性单纯疱疹病毒感染。去除早期水疱疱顶进行 Tzanck 涂片可见多核巨细胞。

℞ 治疗

根据疾病表现及患者免疫状态采取不同治疗（见第 107 章）。继发细菌感染者适当应用敏感抗生素。

带状疱疹(也可见第107章) 通常限于单一皮区,为红斑基础上群集水疱。偶见播散性皮疹,主要见于免疫缺陷患者。Tzanck涂片可见多核巨细胞,除非培养,该检查结果无法与单纯疱疹鉴别。可发生带状疱疹后遗神经痛,特别多见于老年人,持续数月至数年。

Rx 治疗

根据疾病表现及患者免疫状态采取不同治疗(见第107章)。

皮肤癣菌感染 皮肤真菌可感染体表任何部位,感染角质层、甲板或毛发。临床表现不同,从轻微鳞屑到鲜红的皮肤炎症。好发于足部(足癣)、甲(甲癣)、腹股沟(股癣)、头发(头癣)。典型体癣表现为红色丘疹鳞屑性斑片,中央常消退,边缘进展并脱屑。镜检常见菌丝。头癣及体癣有时需做培养或活检。

Rx 治疗

根据感染部位及类型进行治疗。外用咪唑类、三唑类、丙烯胺类可能有效。卤普罗近、十一烯酸、环吡酮胺及托萘酯也有效。制霉菌素对皮肤癣菌无效。如需系统治疗,可予灰黄霉素500mg/d。伊曲康唑及特比萘芬对甲癣有效。

念珠菌病 由相关酵母菌引起的真菌感染。可限于皮肤感染,偶见系统感染并可威胁生命。易感因素包括糖尿病、细胞免疫缺陷及HIV感染(见第91章)。好发部位包括口腔、长期潮湿浸渍部位、甲周及间擦部位。根据临床表现、真菌镜检及培养进行诊断。

Rx 治疗

(也可见第113章)去除易感因素,外用制霉菌素、唑类抗真菌药,免疫抑制的患者、慢性复发性对一般治疗耐受的患者需系统治疗。外阴阴道念珠菌病可单次口服氟康唑150mg。

疣 由人类乳头瘤病毒(HPV)引起的皮肤新生物。表现为半球形丘疹,表面分刺。多见于面部、手臂及下肢,常通过剃须播散。HPV病毒也可引起外生殖器及肛周皮疹,并与女性宫颈和外生殖器肿瘤的发生有关(见第88章)。

℞ 治疗

可采用液氮冷冻、角质溶解剂(水杨酸)。生殖器疣可外用鬼臼毒素溶液,但局部刺激性较强;还可外用咪喹莫特。

痤疮

寻常型痤疮 多见于青少年,为自限性疾病。典型皮疹为粉刺(毛囊内形成的小囊肿);常伴丘疹、脓疱及结节等炎性皮疹。严重病例会形成瘢痕。

℞ 治疗

注意清洗及去除油脂,口服四环素或红霉素,外用抗菌药物(如过氧化苯甲酰),外用维甲酸。对一般治疗反应差、严重的结节囊肿性痤疮患者可口服异维 A 酸(可引起严重副作用,包括致畸及可能导致抑郁)。

玫瑰痤疮 主要发生于面中部的炎性疾患,很少见于 30 岁以下人群。表现为显著的红斑,随病情发展,在红斑上可出现丘疹、脓疱及毛细血管扩张。可形成鼻赘及眼部受累。

℞ 治疗

口服四环素,250～1000mg/d,外用甲硝唑,外用不含氟的糖皮质激素可能有效。

血管性疾病

结节性红斑 为间隔性脂膜炎,典型表现为胫前多发红色热性疼痛性皮下结节。皮疹常呈表面潮红的硬结,看似红色或紫红色的淤伤;常在 3～6 周内自行消退,不留瘢痕。可能病因包括结节病、药物(特别是磺胺类药物、口服避孕药及雌激素)、及感染(包括链球菌及结核菌感染),也可能是特发的。

℞ 治疗

明确并治疗或去除可能的病因。严重或复发性病例可予非甾体类抗炎药。系统应用糖皮质激素有效,但在未明确有无感染因素的情况下,治疗有风险。

多形性红斑 为反应性皮肤病,临床可有多种皮疹,但常表现为红

斑、丘疹及水疱。"靶形"或"虹膜样"皮疹具特征性，为同心环状红斑及肤色斑疹，中央常有水疱或大疱。

皮疹常见于肢端，特别是掌跖。常见病因包括药物(特别是青霉素及磺胺类药物)、疱疹病毒感染、及支原体感染，偶尔可侵及粘膜及内脏(重症多形性红斑或 Stevens-Johnson 综合征)。

治疗

寻找并去除可能的药物致病因素。仅有皮肤损害的轻型患者可予对症治疗(抗组胺药及非甾体类抗炎药)。对于 Stevens-Johnson 综合征，是否系统应用糖皮质激素有争议，必须预防继发感染、保证营养及维持水、电解质平衡。

荨麻疹 很常见，分急性及慢性两种，表现为一过性(单个皮疹持续时间小于 24 小时)、瘙痒性、水肿性、粉红色至红色斑块，周围可有白晕。皮疹大小不一，可为丘疹，也可融合成巨大皮疹(直径 10～20cm)。常见病因包括药物、系统感染及食物(特别是甲壳类水生动物)。食品添加剂，如染料酒石黄、苯甲酸盐及水杨酸盐也与本病有关。如单个皮疹持续时间超过 24 小时，应考虑荨麻疹性血管炎。

治疗

见第 159 章。

血管炎 其特征性皮疹为可触及性紫癜(压之不退色、隆起性皮疹)，其他皮疹可有淤点(特别是早期损害)、坏死及溃疡、大疱、及荨麻疹样皮疹(荨麻疹性血管炎)，常以下肢为著。可能病因包括感染、胶原病、原发性系统性血管炎、恶性肿瘤、乙型及丙型肝炎、药物(特别是噻嗪类)及炎性肠病。也可为特发性(主要是皮肤血管炎)。

治疗

根据病因决定治疗方法。寻找并去除(治疗)病因(潜在疾病)。如为系统性血管炎的皮肤表现，应根据主要受损器官进行治疗(见第 162 章)。对于特发性、以皮肤损害为主的血管炎，由于其对免疫抑制剂治疗反应差、且很少引起不可逆性器官损害，故应尽量避免使用免疫抑制剂。

药疹

药疹是药物不良反应的常见类型，临床表现多样、病情轻重不一，

包括荨麻疹、光敏感、多形性红斑、固定性药疹、结节性红斑、血管炎、苔藓样药疹、大疱性药疹、Stevens-Johnson 综合征及中毒性表皮坏死松解症(TEN)。须根据临床表现及详细的用药史进行诊断。

Rx 治疗

停用致敏药物。根据药疹性质及严重程度进行治疗。

(金江　译,张建中　校)

第 6 部分 血液病学和肿瘤学

63 外周血涂片和骨髓检查

外周血涂片

红细胞(RBC)形态

• 正常红细胞:直径 7.5μm。

• 网织红细胞(瑞氏染色):细胞体积大,灰蓝色,夹杂着粉色(多色性)。

• 细胞大小不等:红细胞大小不等;大细胞提示红系前体细胞 DNA 合成延迟,通常由叶酸或维生素 B_{12} 缺乏或者药物副作用引起;小细胞提示血红蛋白合成缺陷,见于缺铁性贫血或异常血红蛋白病。

• 异型红细胞:红细胞形态异常;常见的异型红细胞有如下几种:

1. 棘红细胞(棘型细胞)——红细胞呈不规则针刺状;见于无 β 脂蛋白血症、严重肝病、神经性厌食。

2. 钝齿型红细胞(多刺状红细胞)——红细胞形态规则,表面有均匀分布的小突起;见于尿毒症、红细胞体积缩小。

3. 椭圆形红细胞——红细胞呈椭圆形;见于遗传性椭圆形红细胞增多症。

4. 裂红细胞——不同大小和形状的红细胞碎片;见于微血管病性或大血管病性溶血性贫血。

5. 镰刀型红细胞——红细胞伸长,呈新月形;见于镰状细胞性贫血。

6. 球型细胞——红细胞体积小,着色深,缺乏中央浅染区;见于遗传性球型红细胞增多症、与自身免疫性溶血性贫血类似的血管外溶血、G6PD 缺乏症。

7. 靶型红细胞——红细胞的中央和外缘具有浅染的苍白环;见于肝脏疾病、地中海贫血、血红蛋白病 C、镰状细胞病 C。

8. 泪滴状红细胞——见于骨髓纤维化、其他导致骨髓浸润的疾病(如肿瘤)。

9. 缗钱状排列——红细胞呈缗钱状排列;见于人为现象或者副蛋白血症(如多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症)。

红细胞包涵体

• 豪-乔二氏小体——直径 1μm，是胞浆内的嗜碱性包涵体，代表细胞核的残留片断，通常为单个；见于无脾症患者。

• 嗜碱性点彩红细胞——多发的，点状嗜碱性胞浆内包涵体，由线粒体和核糖体沉积而成；见于铅中毒、地中海贫血、骨髓纤维化。

• 帕彭海姆染剂(铁)小体——为含铁颗粒，通常由线粒体和核糖体组成，与嗜碱性点彩红细胞类似，还可被普鲁氏兰染色；见于铅中毒、其他铁粒幼细胞性贫血。

• 亨氏小体——为球形包涵体，由血红蛋白沉积而成，仅有超活体染色时可见，犹如紫色水晶；见于 G6PD 缺乏症(与氧化物接触后出现亨氏小体，如由感染、特定药物诱发)、不稳定血红蛋白病。

• 寄生虫——为特异性细胞浆内包涵体；见于疟疾、巴贝虫病。

白细胞包涵体和核外型异常

• 中毒颗粒——为黑色细胞浆颗粒；见于细菌感染。

• Döhle 小体——1～2μm 蓝色卵圆形细胞浆包涵体；见于细菌感染、Chédiak-Higashi 异常。

• 奥氏小体——嗜酸性、柴火棍状胞浆内包涵体；见于急性髓性白血病(部分病例)。

• 细胞核分叶增多——中性粒细胞核分叶超过 2～4 片；通常有超过 5%的细胞分叶≥5 或者有单个细胞核分叶为 7 即足以诊断；见于叶酸或维生素 B_{12} 缺乏症、药物效应。

• 细胞核分叶减少——中性粒细胞核分叶少于正常，只有 1～2 片分叶；见于 Pelger-Hüet 异常、假性 Pelger-Hüet 或者急性白血病的获得性 Pelger-Hüet 异常。

血小板异常

血小板簇为体外人为现象，在血涂片中易见，在自动化细胞计数时可导致血小板减少的假象。

骨髓

骨髓穿刺评估细胞形态。骨髓活检评估骨髓的整体状态，包括造血组织容量。活检应该在穿刺前进行以避免穿刺造成的出血等人为因素影响活检标本。

适应证

骨髓穿刺 低增生性或者不明原因的贫血、白细胞减少症、或者血小板减少症；疑有白血病、骨髓瘤或者骨髓造血缺陷时；储存铁的评估；对部分不明原因的发热患者寻找感染源。

特殊检查 组织化学染色（白血病）、细胞遗传学检查（白血病、淋巴瘤）、微生物学检查（细菌、分枝杆菌、真菌培养）；普鲁士蓝（铁）染色（评估铁储存、铁粒幼细胞性贫血的诊断）。

活检 下列情况，除了骨髓穿刺还需要活检：全血细胞减少（再障）、骨髓转移癌、肉芽肿性感染（如分枝杆菌、布鲁杆菌病、组织胞浆病）、骨髓纤维化、脂质储存性疾病（如 Gaucher 病、尼曼匹克病）、骨髓穿刺干抽，评估骨髓细胞增生程度。

特殊检查 组织化学染色（如对前列腺转移癌做酸性磷酸酶染色）、免疫过氧化物酶染色（如免疫球蛋白或者多发性骨髓瘤的细胞表面标志、白血病或淋巴瘤、单核细胞白血病的溶菌酶）、网硬蛋白染色（骨髓纤维化时增加）、微生物学染色（如分枝杆菌感染是做抗酸染色）。

解释说明

造血细胞含量 定义为造血细胞所占空间的百分比。随着年龄增长造血细胞含量逐渐下降，而脂肪组织增加，超过 65 岁后从 65％降至 25％～30％。

红系∶粒系比值(E∶G) 正常为 1∶2。E∶G 比值下降鉴于下列情况：急性或慢性感染、类白血病反应（如慢性炎症、转移癌）、急性和慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征（白血病前期）、纯红细胞再障。E∶G 比值增加见于粒细胞缺乏症、红系过度增生的贫血（如巨幼红细胞贫血、缺铁性贫血、地中海贫血、出血性贫血、溶血性贫血、铁粒幼细胞性贫血）、红细胞增多症（红细胞生成过多）；E∶G 比值正常见于再生障碍性贫血（骨髓增生低下）、骨髓纤维化（骨髓增生低下）、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、慢性病性贫血。有些中心采用 M∶E(粒红比)，正常值为 2∶1，粒红比增加见于粒系增生活跃或红系增生受抑的疾病，而粒红比值下降见于粒系增生受抑制或红系增生活跃的疾病。

64 红细胞疾病

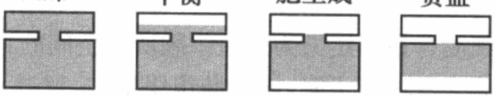
贫血是一种常见的临床症状。贫血的生理学诊断方法（见 57 章）为贫血的诊断和治疗提供了最有效的途径。贫血的产生是由于红细胞生成不足或者由于循环中红细胞丢失或破坏导致红细胞寿命缩短所致。

低增生性贫血

是临床上最常见的一种贫血类型。通常表现为红细胞形态正常，网织红细胞指数(reticulocyte index, RI)降低。此类贫血往往是由于骨髓损伤，早期铁缺乏，以及促红细胞生成素(EPO)生成减少或功能减低导致。

导致骨髓损伤的原因可能有多种：如骨髓被肿瘤细胞或纤维组织浸润，导致正常的红系造血祖细胞被排挤；或者由于下列因素导致红系造血祖细胞缺乏(再生障碍性贫血)，如药物、射线、化学物质、病毒(如肝炎病毒)、自身免疫机制、基因或遗传因素(如范可尼贫血)或者获得性因素(如阵发性睡眠性血红蛋白尿)。大部分再生障碍性贫血都是原发性的。由肿瘤或纤维组织浸润骨髓导致的再障可以是原发于骨髓(如白血病或骨髓纤维化)，亦可以是继发于骨髓以外的因素(如转移癌或骨髓炎)

缺铁性贫血早期，血清铁蛋白水平降低(<15μg/L)，总铁结合力(TIBC)中度升高(>380μg/dl)，血清铁(SI)<50μg/dl。铁饱和度<30%，但>10%(图 64-1)。在严重铁缺乏之前，红细胞形态往往



	正常	负性铁平衡	铁缺乏性红细胞生成	缺铁性贫血
骨髓铁贮存	1~3+	0~1+	0	0
血清铁蛋白(μg/L)	50~200	<20	<15	<15
TIBC(μg/dl)	300~360	>360	>380	>400
SI(μg/dl)	50~150	NL	<50	<30
饱和度(%)	30~50	NL	<30	<10
骨髓铁粒幼红细胞(%)	40~60	NL	<10	<10
RBC原卟啉(μg/dl)	30~50	NL	>100	>200
红细胞形态	NL	NL	NL	小细胞/低色素性贫血

图 64-1 铁缺乏症各期的实验室检查。对早期铁贮存减少用骨髓贮存铁、血清铁蛋白、总铁结合力等指标衡量很敏感。缺铁红细胞生成期可见血清铁、转铁蛋白饱和度、骨髓铁粒幼细胞状况、红细胞内原卟啉水平的异常。缺铁性贫血期患者除上述异常外都有小细胞低色素性贫血

正常(见下)。

促红细胞生成素(EPO)产生不足或功能缺陷可导致红细胞生成刺激降低[如肾病肾小管细胞受损,或者是低代谢状态(如内分泌功能障碍或蛋白饥饿状态)时 EPO 生成不足]。慢性病性贫血是临床上常见的贫血类型,其发病机理是多因素的:EPO 生成受抑制、铁再利用受抑制(阻断骨髓对 EPO 的反应)、炎症因子抑制红系集落的增殖(如肿瘤坏死因子、γ 干扰素)。Hepcidin(一种小分子多肽),在急性炎症反应期由肝脏产生的铁结合小分子,可与铁结合,阻止血红蛋白生成过程中的铁再利用。表 64-1 列出的实验室检查特征可有助于低增生性贫血的鉴别诊断。尿中 hepcidin 的检测尚无法实施或被广泛应用。

表 64-1 低增生性贫血的诊断

实验室检查	缺铁性贫血	炎症	肾脏疾病	低代谢状态
贫血	轻～重度	轻度	轻～重度	轻度
平均红细胞容积(fL)	70～90	80～90	90	90
形态学	正细胞-小细胞	正细胞	正细胞	正细胞
血清铁	<30	<50	正常	正常
总铁结合力	>360	>300	正常	正常
饱和度(%)	<10	10～20	正常	正常
血清铁蛋白(μg/L)	<15	30～200	115～150	正常
铁贮存	0	2～4+	1～4+	正常

成熟障碍

成熟障碍可以是由于血红蛋白合成障碍,导致细胞浆成熟障碍,而形成中心浅染的小红细胞,或者是由于 DNA 复制速度异常减慢,导致细胞核成熟障碍而形成大红细胞。血红蛋白合成障碍通常源于铁供应不足(铁缺乏症)、珠蛋白生成下降(地中海贫血),或者是原发性的(如铁粒幼细胞性贫血)。DNA 合成障碍通常见于营养性因素(如维生素 B_{12} 和叶酸缺乏)、毒物暴露(如 MTX 或其他肿瘤化疗药物)、或者是骨髓内在因素导致的成熟障碍(如难治性贫血,骨髓增生异常)。

标 64-2 列出的实验室检查有助于小细胞性贫血的鉴别诊断。平均红细胞体积(MCV)通常为 60～80fL。乳酸脱氢酶(LDH)及间接胆红素水平升高提示红细胞破坏增加,贫血原因为非铁缺乏性。体内铁

状况最佳的衡量指标为血清铁、总铁结合力以及铁蛋白水平。大红细胞的 MCV_S 都>94fL。叶酸状况最佳衡量指标是红细胞内叶酸水平。维生素 B_{12} 的状况最好通过血清 B_{12}、同型半胱氨酸以及羟基丙二酸水平衡量。维生素 B_{12} 缺乏时同型半胱氨酸及羟基丙二酸水平升高。

表 64-2　小细胞性贫血的诊断

实验室检查	铁缺乏症	地中海贫血	铁粒幼细胞性贫血
血涂片	小细胞/低色素	小细胞/低色素伴靶形红细胞	多样化
血清铁	<30	正常或升高	正常或升高
总铁结合力	>360	正常	正常
饱和度百分比	<10	30～80	30～80
铁蛋白(μg/L)	<15	50～300	50～300
血红蛋白电泳	正常	异常	正常

红细胞破坏或急性失血导致的贫血

失血　外伤及胃肠道出血(可为隐性)是常见的原因，其次是泌尿生殖系统出血如月经、肉眼血尿，内出血可有腹膜内脏器或脾破裂出血、腹膜后及髂腰肌出血(如髋关节骨折)。急性失血表现为循环血量减少、网织红细胞增多、及大红细胞症。慢性失血往往表现为铁缺乏症、血红蛋白过少及小红细胞症。

溶血　病因见表 64-3。

表 64-3　溶血性贫血的分类

红细胞内因素	1. 红细胞内异常	遗传性
	a. 酶缺陷	
	b. 血红蛋白病	
	2. 红细胞膜异常	
	a. 遗传性球形细胞增多症等	
	b. 阵发性睡眠性血红蛋白尿	获得性
	c. 棘细胞贫血	
红细胞外因素	3. 红细胞外因素	
	a. 脾机能亢进	
	b. 抗体:免疫性溶血	
	c. 微血管病性溶血	
	d. 感染、毒物等	

1. 红细胞内异常——多数为遗传性酶缺陷[葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷≫丙酮酸激酶缺陷]，血红蛋白病，镰状细胞性贫血及其变异型、地中海贫血、不稳定性血红蛋白病的变异型。

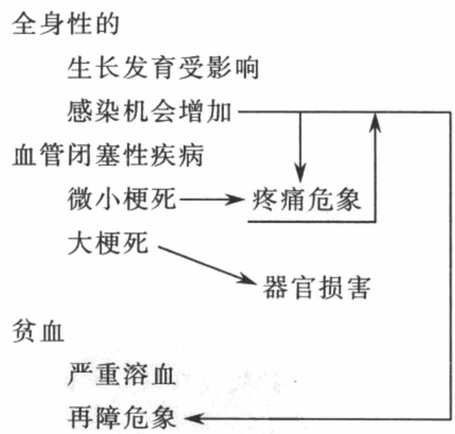
2. G6PD缺乏——摄入促使红细胞氧化的药物可诱发溶血发作。此类药物包括抗疟药(氯喹)、磺胺药、止痛药(非那西汀)及其他各种药物(表64-4)。

表64-4 导致G6PD缺乏患者溶血的药物

抗疟药：伯氨喹啉、扑疟喹琳、氨苯砜
磺胺类：磺胺甲基异噁唑
呋喃妥因
止痛药：乙酰苯胺
杂类：维生素K(水溶性)、柔红霉素、美蓝、萘啶酮酸、呋喃唑酮、硝咪唑、非那吡啶

3. 镰状细胞性贫血——是β珠蛋白基因在第六个氨基酸上由谷氨酸突变成为缬氨酸所致，突变后产生的分子水溶性下降，尤其在缺氧的环境中降低更明显。虽然存在贫血和溶血，但最主要的征象是镰状红细胞导致的血管闭塞性疾病。发生于肺、骨、脾脏、视网膜、大脑及其他器官的梗死可引起相应的症状及功能障碍(表64-5)。

表64-5 镰状细胞贫血的临床表现



4. 红细胞膜异常(较少见)——棘细胞性贫血(硬化症、神经性厌食)、阵发性睡眠性血红蛋白尿、遗传性球形细胞增多症(红细胞渗透脆性增加，红细胞呈球形)、遗传性椭圆形红细胞增多症(引起轻度溶血)

5. 免疫性溶血性贫血(Coombs试验阳性，红细胞呈球形)，分为两

型:(a)温抗体型(抗体通常为 IgG)——可为特发性,亦可由淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、系统性红斑狼疮、药物(如甲基多巴、青霉素、奎宁、奎尼丁、异烟肼、磺胺)等引起;(b)冷抗体型——冷凝集素病(IgM)可由肺炎支原体感染、感染性单核细胞增多症、淋巴瘤引起,也可为特发性;阵发性冷性血红蛋白尿(IgG)可由梅毒、病毒感染引起。

6. 机械性创伤(大血管和微血管病性溶血性贫血,有碎裂红细胞)——心脏瓣膜修复、血管炎、恶性高血压、子痫、肾移植排斥、巨大血管瘤、硬皮病、血栓性血小板减少性紫癜、溶血尿毒素综合征、弥散性血管内凝血、行军性血红蛋白尿(如马拉松运动员、bongo drummers 小手鼓演奏者)。

7. 直接毒性效应——感染(如疟疾、韦氏梭状芽孢杆菌的毒素、弓形体病)。

8. 脾功能亢进(可能有全血减少)。

实验室检查 网织红细胞指数升高,血涂片见多色性有核红细胞;根据不同疾病,红细胞形态各异,可有球形红细胞、椭圆形红细胞、裂红细胞,或者靶形红细胞、棘红细胞或镰刀形红细胞。可有间接胆红素和乳酸脱氢酶升高,血浆血红蛋白升高,结合珠蛋白减少或缺如;尿含铁血黄素在血管内溶血时阳性,而在血管外溶血则为阴性。免疫性溶血性贫血时 Coombs 试验阳性,遗传性球形细胞增多症时红细胞渗透脆性试验阳性,G6PD 检测(为避免假阴性结果,最好是在溶血发作缓解后进行检测)

Rx 治疗

一般性治疗 是否需要输注红细胞取决于贫血发生的急性程度和严重程度。迅速发生的严重贫血(如急性消化性溃疡出血大量补液后致红细胞压积<25%)是输血的指征。如果没有继续破坏损失,每输注一个单位红细胞应该使红细胞压积提升 3%~4%,血红蛋白升高 10g/L(1g/dl)。慢性贫血,如维生素 B_{12} 缺乏,如果患者已经耐受并接受特异性治疗(补充维生素 B_{12}),即使贫血十分严重也无须输注红细胞。

不同疾病的特异治疗

1. 缺铁性贫血:寻找并治疗导致失血缺铁的病因,口服铁剂(如硫化亚铁 300mg,tid)。

2. 叶酸盐缺乏:营养不良及酗酒者常见,目前经叶酸盐食物补充后发病率明显减少;叶酸 1mg,po,qd(对于吸收不良者应予 5mg,qd)。

3. 维生素 B_{12} 缺乏:可以给予维生素 B_{12} 100μg,IM,qd,连续 7 天,然后 100~1000μg,IM,每月 1 次或者口服晶状的维生素 B_{12} 2mg,qd。

4. 慢性病性贫血：根据不同疾病治疗；尿毒症患者可给予重组人促红细胞生成素(EPO) 50～150U/kg 每周三次；对于其他慢性病性贫血，EPO 的作用尚不明确，对于血清 EPO 水平低下的患者疗效较为肯定。

5. 镰状细胞性贫血：羟基脲(antisickling 抗红细胞镰形化) 10～30mg/kg 每天口服，早期治疗感染，补充叶酸，出现疼痛危象时给予吸氧、止痛药物、补充液体及大量输血；骨髓移植适用于频繁发作危象的患者。

6. 地中海贫血：输血使 Hb 维持在 90g/L(>9g/dl) 以上。补充叶酸，使用铁螯合剂预防铁负荷过重。可考虑行脾切除术及异基因骨髓移植。

7. 再生障碍性贫血：ATG±环胞霉素治疗，对于有配型相合供者的年轻患者可行骨髓移植。

8. 自身免疫性溶血性贫血：糖皮质激素治疗，还可应用免疫抑制药物、达那唑、血浆交换、美罗华(rituximab)治疗。

9. G6PD 缺乏：避免应用已知的可诱发溶血的物质。

65 白细胞增多症和白细胞减少症

白细胞增多症

方法

复习血涂片并进行细胞分类计数，了解是否有异常细胞出现。血中各种白细胞成分的浓度正常值见表 65-1。

表 65-1 血中白细胞浓度的正常值

细胞类型	平均细胞数/μl	95%可信区间细胞数/μl	占白细胞总数的百分比
中性粒细胞	3650	1830～7250	30%～60%
淋巴细胞	2500	1500～4000	20%～50%
单核细胞	430	200～950	2%～10%
嗜酸性粒细胞	150	0～700	0.3%～5%
嗜碱性粒细胞	30	0～150	0.6%～1.8%

中性粒细胞增多症

中性粒细胞绝对数(包括分叶核和杆状核)>10 000/μl。其病理生理机制包括中性粒细胞生成增加、骨髓细胞动员至外周增加、或边缘池细胞减少(指粘附于血管壁的细胞)。

病因 (1)运动,应激;(2)感染——尤其是细菌感染;血涂片显示非成熟中性粒细胞增加(称为核左移),可见中毒颗粒,Döhle 小体。(3)烧伤;(4)组织坏死,如心肌梗死、肺梗死、肾梗死;(5)慢性炎症性疾病,如痛风、血管炎;(6)药物,如糖皮质激素、肾上腺素、锂;(7)细胞因子,如G-CSF,GM-CSF;(8)骨髓增殖性疾病(见 69 章);(9)代谢性疾病,如酮症酸中毒、尿毒症;(10)其他,包括恶性肿瘤、急性出血或溶血、脾切除术后。

类白血病反应

白细胞计数明显升高(>50 000/μl),包括成熟的和/或非成熟的中性粒细胞。

病因 (1)感染:见于严重感染,或慢性感染如结核感染,尤其多见于儿童;(2)严重溶血;(3)恶性肿瘤;(4)细胞因子,如 G-CSF、GM-CSF。类白血病反应与慢性髓性白血病(CML)之间可依靠白细胞的碱性磷酸酶(LAP)水平进行鉴别:LAP 在类白血病反应中升高,在 CML 则降低。

红白血病反应

与类白血病反应类似,但血涂片中出现有核红细胞及裂红细胞。

病因 (1)骨髓痨(myelophthisis)——见于骨髓被肿瘤、纤维组织、肉芽肿侵犯时;血涂片可见泪滴红细胞;(2)骨髓纤维化——与全骨髓萎缩的病理生理机制相同,但是纤维化是骨髓原发病;(3)出血或溶血,极少见,仅见于严重病例。

淋巴细胞增多症

淋巴细胞绝对数>5000/μl

病因 (1)感染——传染性单核细胞增多症、肝炎、CMV、风疹、百日咳、结核、布鲁菌病、梅毒;(2)内分泌紊乱——甲状腺毒症、肾上腺功能不全;(3)肿瘤——慢性淋巴细胞白血病(CLL),是淋巴细胞>10000/μl 的最常见病因。

单核细胞增多症

单核细胞绝对值>800/μl。

病因　(1)感染——亚急性细菌性心内膜炎，结核、布鲁菌病、立克次体病(如 Rocky Mountain spotted fever，落基山斑疹热)、疟疾、利什曼虫病；(2)肉芽肿性疾病—结节病、Crohn 疾病；(3)胶原血管性疾病——风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、多发性肌炎、颞动脉炎；(4)血液系统疾病——白血病、淋巴瘤、骨髓增殖性疾病和骨髓增生异常综合征、溶血性贫血、慢性特发性中性粒细胞缺乏症；(5)恶性肿瘤。

嗜酸细胞增多症

嗜酸细胞绝对数>500/μl。

病因　(1)药物；(2)寄生虫感染；(3)过敏性疾病；(4)胶原血管性疾病；(5)恶性肿瘤；(6)高嗜酸细胞综合征。

嗜碱细胞增多症

嗜碱细胞绝对数>100/μl。

病因　(1)过敏性疾病；(2)骨髓增殖性疾病(如慢性髓性白血病)；(3)慢性感染性疾病(少见)。

白细胞减少症

白细胞总数<4300/μl。

中性粒细胞减少症

中性粒细胞绝对数<2000/μl(<1000/μl 时细菌感染风险增加)。中性粒细胞缺乏的机制是由于生成减少或外周破坏增加。

病因　(1)药物——肿瘤化疗药物是最常见的病因，此外还有苯妥英、卡马西平、吲哚美辛、氯霉素、青霉素、磺胺、头孢菌素、丙基硫氧嘧啶、酚噻嗪、开搏通、甲基多巴、普鲁卡因酰胺、氯磺丙脲、噻嗪化物 、西米替丁、别嘌呤醇、秋水仙素、乙醛、青霉酸衍胺以及免疫抑制剂；(2)感染——病毒，如流感病毒、肝炎病毒、传染性单核细胞增多症、艾滋病毒；细菌如伤寒、粟粒性结核、爆发性的脓毒血症、疟疾；(3)营养性，如叶酸、维生素 B_{12} 缺乏；(4)良性——在黑色人种中可有轻微的周期性中性粒细胞缺乏，不伴随感染风险的增加；(5)血液系统疾病——周期性中性粒细胞缺乏(每 21 天一周期，伴有反复感染)、白血病、骨髓增生异常综合征(白血病前期)、再生障碍性贫血、骨髓浸润(少见)、Chédiak-Higashi 综合征；(6)脾功能亢进——如 Felty 综合征、充血性脾肿大、Gaucher 病；(7)自身免疫性疾病——特发性自身免疫病、系统性红斑狼疮、淋巴瘤(可出现抗中性粒细胞抗体阳性)。

治疗

中性粒细胞缺乏伴发热患者的治疗见第26章。除了常见的感染源外，鼻旁窦、口腔(包括牙齿和牙龈)、肛门直肠区的感染也应考虑；在进行了血和其他相应标本的病原学培养后可采用广谱抗生素如头孢他啶进行经验性治疗。如果伴有发热的患者中性粒细胞缺乏时间延长(>7天)将增加播散性真菌感染的风险，将需要进行抗真菌治疗(如应用二性霉素B)。化疗导致的中性粒细胞缺乏周期可通过细胞因子如GM-CSF或G-CSF治疗而缩短数天。

淋巴细胞减少症

淋巴细胞绝对数<1000/μl。

病因　(1)急性应激性疾病——如心肌梗死、肺炎、败血症；(2)糖皮质激素治疗；(3)淋巴瘤(如霍奇金氏病)；(4)免疫缺陷综合征——运动失调性毛细血管扩张症，Wiskott-Aldrich综合征和DiGeorge综合征；(5)免疫抑制治疗——抗淋巴细胞球蛋白，环磷酰胺；(6)大范围的放射治疗(如淋巴瘤的放疗)；(7)肠淋巴管扩张(淋巴细胞丢失增多)；(8)慢性疾病——如慢性心衰、尿毒症、系统性红斑狼疮、肿瘤播散；(9)骨髓衰竭/替代——如再生障碍性贫血、粟粒性结核。

单核细胞减少症

单核细胞绝对数<100/μl。

病因　(1)急性应激性疾病；(2)糖皮质激素治疗；(3)再生障碍性贫血；(4)白血病(特定类型如毛细胞白血病)；(5)化疗药物及免疫抑制剂。

嗜酸细胞减少症

嗜酸细胞绝对数<50/μl。

病因　(1)急性应激性疾病；(2)糖皮质激素治疗。

66　出血和血栓性疾病

出血性疾病

出血的发生可由以下三方面异常导致：(1)血小板异常；(2)血管壁异常；(3)凝血功能异常。血小板异常以皮肤紫癜及淤斑为特征，出血发生在粘膜表面。而凝血功能异常往往导致淤斑、血肿、粘膜出血，某

些缺陷还可导致反复发作的关节腔出血(关节积血)。

血小板异常

血小板减少症 血小板正常值为 100 000～300 000/μl。血小板<100 000/μl 定义为血小板减少症。当血小板<100 000/μl 时，出血时间延长，血小板功能异常增强；外伤及手术可能激发过多出血。当血小板<20 000/μl 时，自发性出血不可避免；血小板<10 000/μl 时往往出现严重出血。由于血小板破坏增多引起的血小板减少症，骨髓检查示巨核细胞增加；对于血小板生成减少引起的血小板减少症，骨髓检查示巨核细胞减少。

病因 (1)血小板生成障碍：骨髓损伤(如由药物、放射因素引起)，骨髓衰竭(如再生障碍性贫血)，骨髓侵袭(如骨髓被肿瘤、白血病、纤维组织侵袭)；(2)由脾肿大导致的死骨形成；(3)血小板破坏加速：病因包括如下几方面：

• 药物：如化疗药、噻嗪化物、乙醇、雌激素、磺胺、奎尼丁、奎宁、甲基多巴。

• 肝素诱发的血小板减少：在接受肝素治疗超过 5 天的患者中发生率约为 5%，是由抗血小板因子-4 抗体引起体内血小板聚集而发生的血小板减少。动脉及静脉血栓可形成。

• 特发性血小板减少性紫癜(ITP)分两型：(1)急性：见于儿童，具有自限性，无需特殊治疗；(2)慢性：常见于成人，尤以 20～40 岁女性多见。慢性 ITP 可能是由血小板糖蛋白Ⅱb-Ⅲa 或糖蛋白Ⅰb-Ⅸ复合体的自身抗体引起。

• 弥漫性血管内凝血(DIC)——血小板及凝血因子消耗导致 PT 和 APTT 时间延长，并激活纤溶系统，产生纤维蛋白降解产物 FSP。外周血涂片显示微血管病性溶血特征，可见裂细胞。DIC 的病因包括感染(尤其是脑膜炎球菌、肺炎球菌、革兰阴性杆菌感染)、大面积烧伤、外伤、或血栓形成；巨大血管瘤、死胎滞留、中暑、非同型血输注、转移癌、急性早幼粒细胞白血病。

• 血栓性血小板减少性紫癜(TTP)——非常少见的一类疾病，以微血管病性溶血性贫血、发热、血小板减少、肾功能不全(和/或血尿)以及 vWF 不能正常解聚导致的神经系统功能障碍为特征。

• 过量输血导致的出血。

假性血小板减少症 约 0.3%的患者可因采集血标本时用 EDTA 抗凝而发生继发性血小板凝集，从而形成假性血小板减少症，外周血涂片检查可明确诊断。

血小板增多症 血小板数目>350 000/μl 称为血小板增多症。分

为原发性血小板增多症(见69章)和继发性血小板增多症(亦称反应性血小板增多症);后者可继发于严重出血、铁缺乏症、外科手术、脾切除术后(暂时性)、恶性肿瘤(如霍奇金淋巴瘤)、慢性感染性疾病(炎症性肠病)、急性感染恢复期、维生素 B_{12} 缺乏、药物(如长春新碱、肾上腺素)。反跳性血小板增多症可发生于细胞毒药物作用后的骨髓恢复期、酒精。原发性血小板增多症可并发出血和/或血栓形成;而继发性者极少导致止血问题。

血小板功能异常 当血小板数目正常而出血时间延长时提示血小板功能异常。血小板功能缺陷包括粘附功能、聚集功能或颗粒释放缺陷。病因包括:(1)药物——如阿司匹林、其他非甾体类抗炎药、潘生丁、氯吡格雷、肝素、青霉素尤其是羧苄青霉素和替卡西林;(2)尿毒症;(3)硬化症;(4)蛋白异常血症;(5)骨髓增殖性疾病和骨髓增生异常综合征;(6)von Willebrand 病(见下);(7)体外循环。

血管壁疾病导致的止血障碍

病因包括:(1)老化;(2)药物——如糖皮质激素(慢性治疗)、青霉素、磺胺药;(3)维生素C缺乏;(4)TTP;(5)溶血性尿毒症综合征;(6)Henoch-Schönlein 紫癜;(7)异型球蛋白血症;(8)遗传性出血性毛细血管扩张症(Osler-Rendu-Weber 病)。

凝血障碍

先天性疾病

1. 甲型血友病——发病率约1:10 000;性连锁隐性遗传,Ⅷ因子缺乏(血浆中Ⅷ因子促凝活性低,但是Ⅷ因子相关抗原vWF数量正常)。实验室检查示APTT延长,PT正常。

2. 乙型血友病(Christmas 病)——发病率1:10 000;性连锁隐性遗传,Ⅸ因子缺乏。临床及实验室特征与甲型血友病类似。

3. von Willebrand 病——是最常见的遗传性凝血障碍性疾病,发病率1:800~1:1000,通常为常染色体显性遗传;原发缺陷是由于血小板及内皮细胞产生的Ⅷ因子相关抗原异常或合成减少,从而导致血小板功能异常。

获得性疾病

1. 维生素K缺乏——凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ生成减少,维生素K是凝血酶原蛋白复合物上谷氨酸残基羧化的协同因子;维生素K的主要来源是食物,尤其是绿色蔬菜,少部分是由肠道细菌产生。实验室检查示PT、APTT均延长。

2. 肝脏疾病——导致除Ⅷ因子以外的其他凝血因子生成减少。

实验室检查示 PT 延长、APTT 正常或升高。

3. 其他疾病——DIC、纤维蛋白原缺乏(肝脏疾病、左旋门冬酰氨酶治疗、响尾蛇咬伤)、其他因子缺乏、循环抗凝物(见于淋巴瘤、系统性红斑狼疮或特发性)、大量输血(稀释性凝血障碍)。

Rx 治疗

药物引起的血小板减少症　停用可能引起血小板减少的药物;停药后 7～10 天血小板可能恢复。当血小板<10 000/μl 时需要输注血小板。

肝素诱发的血小板减少症　立即停用肝素,换用华法林或其他凝血酶抑制剂治疗血栓形成,如比伐卢定(0.4mg/kg, 每小时输入 0.15mg/kg;使 APTT 维持在正常水平的 1.5～2.5 倍)或阿加曲班(每分钟输入 2μg/kg;使 APTT 维持在正常水平的 1.5～3 倍)。

慢性 ITP　泼尼松,初始剂量 1～2mg/(kg · d),随后缓慢减量,使血小板维持在>60 000/μl。静脉输注丙种球蛋白可抑制血小板破坏。美罗华对于耐糖皮质激素的患者有效。脾脏切除、达那唑(雄激素)、或其他药物如长春新碱、环磷酰胺、氟达拉滨可应用于对糖皮质激素耐药或泼尼松用量每天超过 5～10mg 的患者。

DIC　控制原发病最重要;输注血小板、新鲜冰冻血浆以纠正凝血指标。对于急性早幼粒细胞白血病患者肝素的使用可能有益。

TTP　血浆置换和输注 FFP,也可静脉输注丙种球蛋白;2/3 的患者可恢复。血浆置换可清除 vWF 解聚酶抑制剂(ADAMTS13),然后以 FFP 代替该酶。

血小板功能异常　去除或逆转病因。透析和/或输注冷凝集物(24 袋/24 小时)对于伴有尿毒症的血小板功能缺陷患者有效。

止血障碍　停用可能对止血功能有影响的药物。补充维生素 C。对于 TTP 患者进行血浆置换和血浆输注。

甲型血友病　如有出血或外科手术前需输注Ⅷ因子。输入的量及持续时间取决于出血的严重程度,对于轻微出血者需要使Ⅷ因子活性达到 15%,而对于严重出血者需达 50%,每天一次到两次输注Ⅷ因子需要持续 2 周。

乙型血友病　输注 FFP 或Ⅸ因子浓缩物。

von Willebrand 病　输注冷凝集物(血浆产品富含Ⅷ因子)或Ⅷ因子浓缩物;输注的量取决于出血程度,每次输 10 袋,一天两次,持续 48～72 小时。去氨加压素(血管加压素的类似物)对某些患者有效。

维生素 K 缺乏　维生素 K10mg 胃肠外使用或缓慢静脉输注。

肝脏疾病　输注新鲜冰冻血浆。

血栓性疾病

高凝状态

当患者反复发生静脉血栓(如深静脉血栓,DVT;肺栓塞,PE)时应考虑存在高凝状态。病因包括:(1)静脉停滞(如妊娠、制动术);(2)静脉炎;(3)骨髓增殖性疾病;(4)口服避孕药;(5)针对血小板磷脂的狼疮抗凝物抗体,刺激凝血;(6)肝素诱发的血小板减少症;(7)内源性抗凝因子的缺乏——抗凝血酶Ⅲ、蛋白C、蛋白S缺乏;(8)Ⅴ因子Leiden突变(第506位的精氨酸变成谷氨酸)使蛋白C不能对其灭活。约25%患者的反复血栓形成由此病因导致;(9)凝血酶原基因突变——20210位置上谷氨酸变成了精氨酸,导致凝血酶原水平增加;约6%的血栓形成与此相关;(10)其他——阵发性睡眠性血红蛋白尿、异常纤维蛋白原血症。

Rx 治疗

尽可能治疗基础病;否则需要长期应用华法林治疗。

抗凝剂

1. 肝素(见表66-1)——肝素可增强抗凝血酶Ⅲ的活性,胃肠外制剂。低分子肝素是较好的选择(enoxoparin or dalteparin)。低分子肝素可胃肠外给药,无需监测APTT,较少诱导抗体形成及引起血小板减少症。通常给药剂量为100U/kg,每天两次,胃肠外途径给药。普通肝素仅限于无低分子肝素时使用,初始剂量5000U静脉注射后,予25 000~40 000U持续静脉点滴超过24小时;需监测APTT;APTT应该维持在正常上限的1.5~2倍。为降低静脉血栓形成,对于某些患者如手术后或需要制动的患者均应进行预防性抗凝治疗(见表66-1)。普通肝素最大的副作用是出血——处理方法是停止使用;对于严重出血,可使用鱼精蛋白快速中和肝素(每100U肝素应用鱼精蛋白1mg)。

2. 华法林(香豆素)——维生素K的拮抗剂,使凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ及抗凝蛋白C和蛋白S减少。连续给药2~3天,初始剂量为每天口服5~10mg,将PT控制在对照水平的1.5~2倍,如果试验室采用了国际标准化比率(International Normalized Ratio,INR)的方法,则可将PT控制在对照水平的2~3倍。并发症包括出血、华法林诱导的皮肤坏死(少见,发生于蛋白C缺乏的患者)、致畸效应。华法林的作用可以被维生素K逆转;如果急需拮抗华法林的效应,可以输

表 66-1 低分子肝素和普通肝素的抗凝治疗

临床适应证	普通肝素剂量与方案	靶 PTT[a]	LMWH 剂量与方案[b]
静脉血栓肺动脉栓塞			
治疗	5000U IV 注射；1000～1500U/h	2～2.5	100U/kg SC bid
预防	5000U SC q8～12h	<1.5	100U/kg SC bid
急性心肌梗死			
溶栓治疗	5000U IV 注射；1000U/h	1.5～2.5	100U/kg SC bid
具有附壁血栓	8000U SC，q8h＋华法林	1.5～2.0	100U/kg SC bid
不稳定型心绞痛	5000U IV 注射；1000U/h	1.5～2.5	100U/kg SC bid
预防			
常规手术	5000U SC bid	<1.5	先100U/kg SC，再 bid
骨科手术	10 000U SC bid	1.5	先100U/kg SC，再 bid
CHF，MI 病人药物治疗	10 000U SC bid	1.5	100U/kg SC bid

[a] 正常对照时间；假定 PTT 与肝素水平规范一致，因此 1.5～2.5×0.2～0.4U/ml；若 PTT 正常(27～35s)，开始剂量为输入 5000U，以后 1300U/h，监测 PTT；若 PTT 重复测定<50s，重新给负荷剂量 5000U，增加输入 100U/h，若 PTT 重复测定 50～60s，再增加输入 100U/h；若 PTT 重复测定 85～100s，降低输入 100U/h；若 PTT 重复测定 100～120s，停止输入 30 分钟，重新开始时降低输入 100U/h；若 PTT 重复测定>120s，停止输入 60 分钟，重新开始时降低输入 200U/h

[b] LMWH 不影响 PTT，因此 PTT 不用于调整剂量

注：PTT：部分凝血活酶时间；LMWH：低分子肝素；CHF：充血性心衰；MI：心肌梗死

注新鲜冰冻血浆。许多药物可增强或拮抗华法林的药物效应。可增强华法林药效的药物包括氯丙嗪、水合氯醛、磺胺、氯霉素、其他广谱抗生素、别嘌呤醇、西咪替丁、三唑类抗抑郁药、戒酒硫、轻泻药、大剂量水杨酸盐、甲状腺素、安妥明。拮抗华法林的药物包括维生素K、巴比妥酸盐、利福平、消胆胺、口服避孕药、噻嗪类药。

3. 新药——Fondaparinux是可以直接机制凝血因子Ⅹa的五肽，胃肠外给药，无需监测。阿加曲班和比伐卢定是凝血酶的抑制剂。上述药物正在与低分子肝素进行比较试验，且常用于有肝素诱导血小板减少的患者。

住院患者的抗凝治疗通常开始用肝素，3天后用华法林维持治疗。治疗期限根据患者病情决定；有明确诱因的腓肠深静脉血栓(DVT)，维持治疗6周～3月；近端的或特发的DVT维持治疗3～6月；反复发作的特发性DVT，至少维持治疗12个月；肺动脉栓塞(PE)，至少维持治疗6个月；对于危险因素未去除的栓塞性疾病，需长期维持治疗(见图66-1)。

纤维蛋白溶解药物

包括组织纤溶酶原激活物(tPA)、链激酶、尿激酶；通过激活纤维蛋白溶酶，降解纤维蛋白而介导血块溶解。适应证包括DVT的治疗，而在静脉炎综合征如慢性静脉阻滞、皮肤溃疡的治疗中应用不如肝素普遍；大范围的肺动脉栓塞、四肢的动脉栓塞、急性心肌梗死及不稳定心绞痛的治疗。纤维蛋白溶解药物的剂量：(1)tPA——对急性心肌梗死和大范围肺动脉栓塞的治疗(成人＞65kg)，1～2分钟内静脉注射10mg，随后的1小时静脉注射50mg，然后再在2小时内给予40mg静脉注射，总剂量100mg。对急性心肌梗死的治疗tPA比链激酶的效果好，但价格昂贵。(2)链激酶——对于急性心肌梗死，1 500 000IU静脉注射，60分钟内注入；或者冠状动脉内注射20 000IU，然后以2000IU/分的速度冠状动脉内注射，持续60分钟。对于肺动脉栓塞，30分钟内注入250 000IU，然后以100 000IU/小时的速度静脉注射，持续24小时；对于动脉或深静脉血栓，30分钟内注入250 000IU，然后以100 000IU/小时的速度静脉注射，持续72小时。(3)尿激酶——对于肺动脉栓塞，4400IU/kg静脉注射，10分钟内注入，然后以4400(IU/kg)/小时的速度静脉注射，持续12小时。

纤维蛋白溶解治疗后通常需序贯抗凝治疗。纤溶治疗在以下患者应属禁忌：(1)活动性内出血；(2)近期发生(＜2～3月)过脑血管意外；(3)颅内肿瘤、动脉瘤、或近期有头部外伤。

抗血小板治疗

阿司匹林（160～325mg/d）联合 clopidogrel（400mg 首次负荷剂量，然后 75mg/d）可有效降低高危患者动脉血栓（如脑卒中，心肌梗死）的发生率。

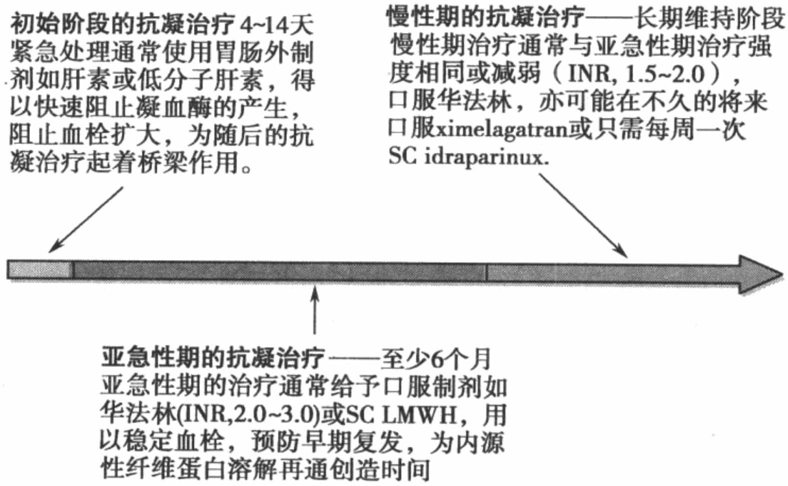


图 66-1 静脉血栓栓塞性疾病抗凝治疗的分期。静脉血栓栓塞性疾病的抗凝治疗可分为三期。急性期通常静脉给予数天普通肝素或皮下注射 LMWH。急性期治疗通常持续至少 4 天，直到亚急性期抗凝治疗已经稳定。传统的亚急性期抗凝治疗通常是口服华法啉至少 6 个月，而在某些特定患者亚急性期使用 LMWH 可能更有效更方便。对高危患者，慢性期的长疗程抗凝治疗与亚急性期治疗基本相同，而其他患者则华法林减量

67 恶性肿瘤的预防及早期发现

医疗最重要的功能之一是预防或尽早发现疾病从而使治疗更有效。肿瘤的所有高危因素至今尚未明确。然而，有许多可增加肿瘤危险的因素都是可人为控制的（见表 67-1）。每一次看医生都是一次接受健康生活方式教育的机会。

对普通危险且无症状的人群进行肿瘤筛查是件很复杂的工作。筛查的意义是及早发现疾病使其能获得治愈而不是等症状出现后再治疗。对于宫颈癌和结肠癌，已显示筛查可挽救生命。而对于其他肿瘤，筛查的意义尚不明确。筛查可以带来危害；危害可来源于筛查试验本身、或对筛查阳性结果的确证试验、或源于对筛查疾病的治疗。此外，筛查的

表 67-1 可降低癌症危险的生活方式

戒烟
维持健康的体重;吃均衡饮食[a];维持热量平衡
每星期至少锻炼3次
避免阳光暴晒
避免过量饮酒
安全的性生活,使用避孕套

[a] 未明确定义,目前推荐的是包括每天至少5次蔬菜水果,25克纤维素,<30%来源于脂肪的热卡

假阳性结果可影响生活质量。对筛查工具的评价可能有偏差,需要以前瞻性随机研究结果为依据来评价。时间偏差发生于当患者被提早诊断但自然病程并未受提早诊断的影响;因此仅延长了主体成为病人的时间,但寿命并未延长。当筛查查出生长缓慢且较少进展的癌症时可出现长度偏差。过诊断是长度偏差的一种,即假性疾病的发现。选择偏差发生于要做筛查的群体中有志愿者,志愿者可能有很强的家族史使其危险性增加,或者志愿者更具有健康意识,从而影响筛查结果。

不同组织评价和推荐筛查实践指南所使用的标准不同(见表67-2),对许多疾病生存资料的缺乏使其未取得一致性。以下四个领域值得注意。

1. 前列腺癌:前列腺癌患者前列腺特异抗原(PSA)水平升高,但是有许多被检测出的前列腺癌患者生命并未受到威胁。PSA筛查并未改善生存。研究者们正努力开发能更有效识别致死性和非致死性前列腺癌的试验。

2. 乳腺癌:资料表明,超过50岁的女性每年进行乳腺干板照相是有意义的。然而,对于40~49岁的女性来说意义甚微。有研究表明如果妇女从40岁开始筛查,其优势需15年后方可显现。至于是否需要将筛查时间从50岁提前目前尚不确定。40~49岁的女性乳腺癌发病率很低,乳腺干板照相的假阳性率较高。目前正在改进乳腺癌的筛查试验。

3. 结肠癌:超过50岁后每年查大便潜血试验是有意义的。然而,结肠镜检是诊断结直肠癌的金标准,但是价格昂贵,而且对于无症状的人群并未显示出太大价值。

4. 肺癌:对吸烟者进行胸部X光片和痰细胞学检查可发现更多肺癌的早期患者,但是被筛查出的早期肺癌患者的生存并未因此而改善。螺旋CT的意义正在评价,已知有很高的假阳性结果。

表 67-2 对无症状正常危险的筛查推荐[a]

试验或程序	USPSTF	ACS	CTFPHC
乙状结肠镜	>50,定期检查 <50,不推荐	≥50,每 3～5 年	证据不足
大便潜血试验	≥50,每年一次	≥50,每年一次	证据不足
直肠指检	不推荐	≥40,每年一次	证据不足
前列腺特异抗原	推荐反对	M: ≥50 ,每年一次	推荐反对
Pap 试验	F:18～65 岁,每 1～3 年	F:18 岁开始,每年一次连续 3 年后医生判定决定	检查限于有性行为的妇女
盆腔检查	不推荐,在行其他检查时建议检查附件	F:18～40,每 1～3 年进行 Pap 试验时,>40,每年 1 次	不考虑
内膜组织取样	不考虑	绝经期如果肥胖或有使用雌激素史	不考虑
乳腺自检	不推荐	≥20,每月一次	证据不足
乳腺临床检查	F:>50,每年一次	F:20～40,每 3 年一次 ≥40,每年一次	F:>50,每年一次
乳腺干板照相	F:40～75, 每 1～2 年	F: ≥40,每年一次	F:50～69,每年一次
全部皮肤检查	不推荐	20～39,每 3 年一次	证据不足

[a]本筛查摘要由美国预防服务中心(USPSTF)、美国癌症学会(ACS)和加拿大预防健康服务中心(CTFPHC)对普通人群所推荐的。上述推荐是对于某特定条件针对无危险因素的无症状人群,而不是针对年龄和性别。注:F:女性,M:男性

高危人群癌症的预防

乳腺癌 危险因素包括年龄、月经初潮早、未经产的或第一次妊娠晚、体重指数高、30岁前接受放射线照射、激素替代治疗(HRT)、喝酒、有家族史、出现BRCA1或BRCA2突变、先前有乳腺增生。乳腺癌的危险因素评估模型已经建立,它可以预测个体发生乳腺癌的可能性大小(参见:brca. nci. nih. gov/brc/)。

诊断 对于有乳腺癌家族史的高危妇女,用MRI筛查比乳腺干板照相更为有效。

干预 对于未来5年患乳腺癌危险性超过1.66%的妇女,接受他莫昔芬治疗可使其最终患病率降低50%。雷洛昔芬 亦可降低乳腺癌的发病率,且毒副作用更小。对于激素敏感的乳腺癌的辅助治疗,芳香酶抑制剂比他莫昔芬更有效,但是目前仍作为预防用药在评价。对于具有很强家族史的妇女应该进行基因BRCA1和BRCA2突变的检测,具有该基因突变的妇女患乳腺癌的可能性超过80%。双侧乳腺预防性切除至少可预防90%的乳腺癌发生,与常规的治疗方法相比,双侧乳腺预防性切除是更为基础的预防乳腺癌的手段。此外,对于具有BRCA1和BRCA2突变的妇女行双侧卵巢输卵管切除可使卵巢癌和输卵管癌的发生危险减少96%。

结肠直肠癌 危险因素包括高饱和脂肪酸低蔬菜和水果饮食、吸烟、饮酒。炎症性肠病或遗传性疾病如家族性肠息肉(APC基因突变,常染色体显性遗传)和遗传性非息肉性大肠癌(DNA突变与hMSH2和hMLH1基因修复不匹配)。

干预 溃疡性结肠炎和家族性结肠息肉的患者通常接受全结肠切除术。对于家族性结肠息肉患者,NSAIDs(非甾体类抗炎药)可减少息肉的数量和大小。塞来考昔、舒林酸、甚至阿司匹林都显示出有治疗效果,其中塞来考昔已被FDA批准。补钙可降低腺瘤的复发,但是否可以降低大肠癌的患病风险和增加生存尚无定论。妇女健康研究发现,在接受激素替代治疗的女性大肠癌患病风险显著降低,但血栓性疾病和乳腺癌患病率的增加使其益处被抵消。对于其他危险人群,应用NSAIDs联合或不联合表皮生长因子(EGF)受体抑制剂治疗的研究目前正在进行中。

肺癌 危险因素包括吸烟、放射线暴露、石棉和氡气暴露。

干预 唯一有效的预防措施是戒烟。NSAIDs和EGF受体抑制剂的作用正在评价。类胡萝卜素、硒、维甲酸、维生素E均无效。

前列腺癌 危险因素包括年龄、家族史、食物脂肪摄入。美国黑人发病风险高。尸体解剖发现在年龄大于70岁的男性中前列腺癌发病

率高达 70%～80%。

干预 对于直肠指检正常且 PSA 水平<3ng/ml 的年龄≥55 岁的男性人群，每天服用非那司丁可使前列腺癌发生率降低 25%。非那司丁亦可预防前列腺的良性增生，但有使性欲下降的副作用。曾应用非那司丁预防的前列腺癌患者 Gleason 分级比对照组高；然而由于雄激素缺乏，细胞形态可发生改变，所以在雄激素缺乏状态下，Gleason 分级是否是肿瘤侵袭的可靠指标尚未明确。有资料表明硒、维生素 E 可降低前列腺癌的发生。在一个对肺癌预防的试验中显示，在 6 年的研究期内，服用维生素 E 的男性前列腺癌的发生率可降低 34%。

宫颈癌 危险因素包括性交早、有多个性伴侣、吸烟、感染人乳头状瘤病毒(HPV)亚型 16、18、45 和 56。

干预 定期的 Pap 试验几乎可发现所有宫颈的癌前病变(宫颈上皮的非典型增生)。如果不经治疗，可发展为原位癌及浸润性宫颈癌。手术切除、冷冻和激光治疗有效率可达 80%。在年龄大于 30 岁、先前有 HPV 感染、既往曾因宫颈上皮非典型增生接受过治疗的患者复发率最高。预防性化疗和 HPV 疫苗仍处于研究阶段，尚未发现其他有效的干预措施。

头颈部肿瘤 危险因素包括吸烟、喝酒、HPV 感染。

干预 口腔粘膜白斑，即口腔粘膜的白色缺损，发生率为 1/1000～2/1000，其中 2%～3%可发生头颈部肿瘤。30%～40%的患者口腔粘膜白斑可自行消退。维甲酸治疗(13-顺视磺酸)可增加白斑自行消退的几率。维生素 A 可使约 50%的患者获得完全缓解。对已经接受局部治疗的确诊的头颈癌患者，维甲酸治疗不能获得一致疗效。发生第二肿瘤是头颈癌的常见特征，在最初的研究表明，维甲酸可预防第二肿瘤的发生。然而，后期大量的随机研究并未证实这一点。维甲酸联合 NSAIDs 及 EGF 受体抑制剂的治疗仍处于研究阶段。

68 肿瘤化疗

肿瘤生长的生物学特性

肿瘤细胞的两个基本特性是不受控制的自主生长和具有转移能力。细胞的恶性表型是一系列基因突变的结果，基因突变破坏了限制细胞生长的安全防护措施，诱导新的特征出现从而使细胞具有转移能力，这些特征包括产生与基底膜结合的表面受体、产生能突破解剖障碍

的酶、产生能促进细胞移动的细胞因子、产生血管因子诱使新的血管生成以提供营养和氧。这些基因的改变通常涉及原癌基因(常为生长因子或受体、细胞生长所需的酶、或转录因子)的增加或表达异常或活性异常、抑癌基因的缺失或失活以及 DNA 修复酶的缺陷。这些基因改变可以是点突变、基因扩大、基因重组、或者是实验胚胎学改变如基因甲基化改变。

一旦细胞变成恶性细胞,它们的生长与正常细胞类似,但是其生长是不可调控的。肿瘤细胞的生长动力学遵循 Gompertzian 曲线规律:随着肿瘤组织的不断增长,可分裂细胞的比例下降。于是,当肿瘤生长到足够大,能被临床发现时其可生长部分通常很小。不幸的是,在肿瘤生长达到致死的负荷之前,其生长通常不会停止。肿瘤细胞的细胞周期与正常细胞相同:G_1(DNA 合成的准备期),S(DNA 合成期),G_2(分裂前期,细胞为四倍体,评价 DNA 复制的完整性,并纠正错误),M(分裂期)。未进入细胞周期的细胞处于 G_0 期,或长期处于休眠状态。有些化疗药物是细胞周期特异性的,因此设计有效的化疗方案十分重要。

耐药的发生

耐药可分为原发耐药和获得性耐药。原发耐药通常指许多实体瘤对化疗药物的无反应性。获得性耐药指肿瘤开始对化疗有反应,而在后期治疗过程中诱发的耐药,通常是由于肿瘤细胞群中出现了耐药克隆而引起(见表 68-1)。

耐药可以是对某单一药物的特异性耐受,机理包括:(1)机体对某药物转运缺陷;(2)激活酶类的减少;(3)药物失活增加;(4)目标酶水平升高;(5)靶分子的改变。多药耐药发生于过量表达 P 糖蛋白的细胞,P 糖蛋白是一种可使细胞内药物泵出增加的膜糖蛋白。此外,也可能还存在别的引起多药耐药的机制。

化疗药物的分类及其主要毒性

表 68-2 列出了化疗药物的部分毒性;其中有些毒性只适用于某一类药物中特定药物。

治疗并发症

当肿瘤化疗药物对肿瘤细胞发挥效应的同时,对机体正常组织也产生作用。治疗过程中的任何副作用都应与预期的治疗正效应平衡,患者对其在治疗过程中可能发生的副作用应充分了解。某些副作用是短暂的,而不孕不育和继发第二肿瘤等副作用则有着长期的影响。所以,在选择辅助治疗措施时考虑其治疗的副作用十分重要。

放疗与化疗联合应用的毒性比单用明显增加。育龄妇女在接受放疗或化疗后可导致畸胎发生。最严重的迟发毒性是不孕不育(常见于使用烷化剂的患者)、继发性白血病(少见,主要见于使用烷化剂和拓扑异构酶抑制剂的患者)、继发性实体瘤(发生于治疗至少25年后,每年发病风险约0.5%～1%;见于放疗患者)、早发的动脉硬化症(致死性心肌梗死的发生率升高3倍,见于心脏受放射的放疗患者)、心衰(少见,见于使用蒽环类药物的患者)、肺纤维化(少见,见于使用博来霉素的患者)。

急性毒性的处理

恶心和呕吐 轻度至中度致吐药——化疗前给予普鲁氯哌嗪5～10mg口服或者25mg PR,加用地塞米松10～20mg,IV可加强疗效。强烈致吐药如顺铂、氮芥、达卡巴嗪、链脲霉素——化疗前一天开始给予恩丹西酮,8mg口服,每6小时一次,化疗时则静脉给药,外加地塞米松20mg,IV。Aprepitant是P物质/neurokinin 1受体阻滞剂,可减少顺铂引起的急性或延迟性呕吐反应。

中性粒细胞减少 发生中性粒细胞减少时常使用集落刺激因子(CSF),但疗效甚微。G-CSF和GM-CSF的适应证见表68-3。

贫血 常规输注红细胞使血红蛋白维持在>90g/L(9g/dl)可明显改善患者的生活质量。促红细胞生成素(EPO)150U每周三次,可能改善患者生活质量,而与血红蛋白水平是否提升无关。存储形式的EPO应用较少。血红蛋白水平可能增加2mOs。已有人关注到EPO可以保护缺氧细胞使其免于死亡,目前至少有一个研究已经发现EPO的应用导致肿瘤不易控制。

表68-1 化疗对肿瘤的治疗作用

A. 可能治愈的晚期肿瘤
急性淋巴细胞和髓细胞性白血病(儿童/成人)
霍奇金病(儿童/成人)
淋巴瘤的某些类型(儿童/成人)
生殖细胞肿瘤
胚胎瘤
畸胎瘤
精原细胞瘤
绒毛膜癌
妊娠滋养上皮肿瘤
儿科肿瘤

续表

Wilm 肿瘤
胚胎横纹肌肉瘤
Ewing 肉瘤
周围神经上皮瘤
成神经细胞瘤
小细胞肺癌
卵巢癌
B. 通过放疗可能治愈的晚期肿瘤
鳞癌(头颈部)
鳞癌(肛门)
乳腺癌
宫颈癌
非小细胞肺癌
小细胞肺癌
C. 外科手术加辅助化疗可能治愈的肿瘤
乳腺癌
直肠结肠癌[a]
成骨肉瘤
软组织肉瘤
D. 大剂量化疗加干细胞支持可能治愈的肿瘤
复发性淋巴细胞和髓细胞白血病
复发性淋巴瘤、霍奇金病和非霍奇金病
慢性髓性白血病
多发性骨髓瘤
E. 化疗可以缓解但不能治愈的肿瘤
膀胱癌
慢性髓性白血病
淋巴瘤(某些类型)
多发性骨髓瘤
胃癌
宫颈癌
子宫内膜癌
软组织肿瘤
头颈部癌
肾上腺皮质癌

续表

胰岛细胞肿瘤
乳腺癌
结肠直肠癌
F. 在晚期对化疗不敏感的肿瘤
胰腺癌
胆道肿瘤
肾癌
甲状腺癌
外阴癌
非小细胞肺癌
前列腺癌
黑色素瘤
肝细胞癌

表 68-2 肿瘤治疗的毒性

药物	毒性
烷化剂	
白消安	恶心、呕吐、骨髓抑制、不孕不育、脱发、急性白血病(少见)、出血性膀胱炎、肺纤维化
苯丁酸氮芥	
环磷酰胺	
异环磷酰胺	
达卡巴嗪	
氮芥	
亚硝脲	
马法兰	
抗代谢药(抑制 DNA 或 RNA 合成)	
5-氟尿嘧啶	恶心、呕吐、骨髓抑制、口腔溃疡、肝脏毒性、脱发、神经毒性
Capecitabine	
氟达拉滨	
cladribine	
阿糖胞苷	
甲氨蝶呤	
pemetrexed	
羟基脲	
pentostatin	
硫唑嘌呤	
硫鸟嘌呤	

续表

药　　物	毒　　性
抗有丝分裂类	
长春新碱 长春花碱 vinorelban 紫杉醇 多西紫杉醇 雌素芥	恶心、呕吐、骨髓抑制、发疱、肠梗阻、高敏反应、外周神经病变、SIADH
拓扑异构酶抑制剂(干扰 DNA 解旋/修复)	
阿霉素 柔红霉素 去甲氧柔红霉素 表阿霉素 足叶乙甙 伊立替康 托泊替康 米托蒽醌	恶心、呕吐、骨髓抑制、发疱(vesicant)心衰、急性白血病(少见)
铂类复合物(形成 DNA 加合物,破坏修复)	
顺铂 卡铂 Oxaliplatin	恶心、呕吐、骨髓抑制、肾毒性、神经毒性
抗生素类	
博来霉素 放线菌素 D 光辉霉素 丝裂霉素 C	恶心、呕吐、骨髓抑制、心脏毒性、肺纤维化、低钙血症、高敏反应
激素类和核受体靶药物	
他莫昔芬 雷洛昔芬 Anastrazole 来曲唑 依西美坦 维甲酸	恶心、呕吐、hot flashes、男性乳房女性化、阳痿

续表

药 物	毒 性
贝沙罗丁	
氟他米特	
醋酸亮丙瑞林	
己烯雌酚	
安宫黄体酮	
生物制剂	
干扰素	恶心、呕吐、发热、畏寒、血管瘘、呼吸困难、皮疹、水肿
白细胞介素-2	
美罗华	
赫赛汀	
西妥昔单抗	
贝伐单抗	
Gemtuzumab ogomicin	
Benileukin diftitox	
硼替佐米	
伊马替尼	
Gefitinib	
放疗	
外部照射(远距放射疗法)	恶心、呕吐、骨髓移植、组织损伤、迟发性第二肿瘤、心脏病、不孕不育
内部植入(近距放射疗法)	
Ibritumomab tiuxetan	
托西莫单抗	
钐-153 EDTMP	
锶-89	

表 68-3 G-CSF 和 GM-CSF 临床应用的适应证

预防性应用
第一个化疗周期(所谓的 G-CSF 的基础给药)
常规不用
在发热性中性粒细胞缺乏症的可能性≥40%时应用
在患者已存在中性粒细胞缺乏或有活动性感染时应用
随后的化疗周期，如果已出现发热性中性粒细胞缺乏症(所谓 G-CSF 的技法行给药)
短时间的中性粒细胞缺乏不伴发热，没有必要

续表

如果患者在上一个化疗周期即有发热性中性粒细胞缺乏症时应用
如果粒细胞缺乏时间延长延误了治疗(即使不伴发热)时应用
治疗性应用
无发热的中性粒细胞缺乏的患者
用之无益
发热的中性粒细胞缺乏患者
用之无益
在面临由于脓毒败血症、肺炎或真菌感染所引起的病情恶化的情况下可能感到必须使用,但其益处尚不清楚
应用大剂量化疗治疗可治愈性恶性疾病的患者
用之无益
骨髓移植或外周血造血干细胞移植患者
用于动员骨髓中的干细胞
用于加速骨髓的恢复
急性髓性白血病患者
G-CSF 有较少或无益处
GM-CSF 无益而且可能有害
骨髓增生异常综合征
常规无益处
在中性粒细胞缺乏和顽固性感染时应用
应用的剂量和疗程
G-CSF：每天 5μg/kg，皮下注射
GM-CSF：每天 250μg/m^2，皮下注射
治疗的开始和终止
化疗结束后 24～72 小时,有适应证时可以开始应用
直到中性粒细胞计数达到 10000/μl 时终止
不要与化疗或放疗同时应用

69　髓性白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性疾病

急性髓性白血病

急性髓性白血病(Acute Myeloid Leuekmia,AML)是骨髓髓系前体

细胞的恶性克隆性疾病，在骨髓及外周血中聚集着大量分化不良的细胞。

AML 的体征和症状主要是由于骨髓产生的成熟细胞缺乏所引起，包括中性粒细胞缺乏导致对感染的易感性，血小板缺乏导致出血倾向。此外，血循环中大量恶性非成熟原始粒细胞可以侵犯脏器，偶尔还可导致脏器功能不全。AML 的形态学分类见表 69-1。值得提出的是急性早幼粒细胞白血病(APL)(FAB M3)的细胞浆颗粒可以释放促凝物质，极易出现出血和 DIC，尤其是在诱导化疗过程中。

表 69-1　AML 的分类系统

FAB 分类

M0：微分化型

M1：未分化型

M2：部分分化型

M3：多颗粒早幼粒细胞白血病

M4Eo：变异：骨髓异常嗜酸细胞增多

M4：粒单核细胞白血病

M5：单核细胞白血病

M6：红白血病(DiGuglielmo 病)

M7：巨核细胞白血病

WHO 分类

Ⅰ　伴有重现性细胞遗传学易位的 AML

　AML 伴有 t(8;21)(q22;q22);*AML*1(*CBF α*)/*ETO*

　急性早幼粒细胞白血病[AML 伴有 t(15;17)(q22;q12)及其变异性易位;*PML*/*RAR α*]

　AML 伴有骨髓异常嗜酸细胞[inv(16)(p13q22) 或 t(16;16)(p13;q22) *CBFβ*/*MYH1*]

　AML 伴 11q23(MLL)异常

Ⅱ　伴有多系造血异常的 AML

　诊断前有骨髓增生异常综合征

　诊断前无骨髓增生异常综合征

Ⅲ　治疗相关的 AML 和骨髓增生异常综合征

　烷化剂相关的

　表鬼臼毒素相关的

　其他种类

Ⅳ　不能另外分类的 AML

　微分化型

　未分化型

续表

部分分化型
急性粒单核细胞白血病
急性单核细胞白血病
急性红白血病
急性巨核细胞白血病
急性嗜碱细胞白血病
急性全骨髓增生伴骨髓纤维化

发病和病因学 在美国每年约有7000例新发病例。在成人急性白血病中AML约占80%。病因学未明。以下三种环境暴露可增加患病风险:慢性苯暴露、放射线暴露、先前曾使用烷化剂治疗(尤其是与放疗联合使用时)、先前曾使用拓扑异构酶Ⅱ抑制剂治疗(如阿霉素、足叶乙甙)。慢性髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征和骨髓增殖性疾病均可能向AML进展。特异的细胞遗传学异常与特定形态学相关联:t(15;17)与APL、inv(16)与嗜酸细胞白血病。染色体11q23异常常见于由拓扑异构酶Ⅱ抑制剂继发的白血病。5号染色体和7号染色体缺失多见于放疗联合化疗后继发的白血病。特异的遗传学异常对治疗结果有明显影响。MDR1(多药耐药基因)的表达在老年患者常见,是预后不良的因素。

临床和实验室特征 急性白血病的初始症状一般在诊断前3个月内出现;约25%的AML患者可能存在白血病前综合征。体征上以贫血、苍白、乏力、衰弱、活动后心慌气短最常见。白细胞可低于正常、正常、或显著升高;外周循环中可有或无原始细胞;当白细胞>100×10^9/L时,在肺和大脑中可能发生白细胞淤滞。小范围的皮肤脓性感染常见。血小板减少,尤其当血小板<20 000$\times10^9$/L时容易出现自发性出血、鼻出血、淤斑、关节出血、阴道出血、青肿。食欲不振和体重减轻常见;还可以有发热。

细菌和真菌感染很常见,当中性粒细胞总数<5000/μl时感染风险更大。皮肤和粘膜屏障破坏可使感染机会明显增加;当严重粒细胞缺乏时,感染可能并不出现临床症状,此时对感染的及时发现需要临床高度警惕。

约1/3的患者可有肝脾肿大;脑膜白血病可表现为头痛、恶心、癫痫、视乳头水肿、颅神经麻痹。

代谢异常包括低钠血症、低钾血症、乳酸脱氢酶(LDH)升高、高尿酸血症,极少数情况可发生乳酸酸中毒。当外周血中原始细胞计数很高时,可能发生假性高血钾和低血糖(肿瘤细胞释放钾并消耗葡萄糖)。

℞ 治疗

当患者出现白血病症状时，其体内白血病细胞总数约 10^{11}～10^{12}；当白血病细胞总数下降到低于～10^{9} 时，患者处于完全缓解状态(Complete Remission，CR)，此时外周血及骨髓中检测不到白血病细胞。所以当患者获得完全缓解后必须继续给予强化治疗才可能彻底清除白血病细胞。化疗包括诱导缓解和缓解后治疗，总共需治疗 1 年时间。

输注红细胞和血小板支持治疗十分重要，如果患者拟行骨髓移植，需要输注 CMV 阴性的血制品。而感染的预防、诊断和治疗同样重要。集落刺激因子的作用甚微，有人建议将其用于老年患者和伴有活动性感染的患者。发热性中性粒细胞缺乏应该使用广谱抗生素(如头孢他定 1g，q8h)；如果发热性中性粒细胞缺乏持续超过 7 天，应加用二性霉素 B。

通过应用下述方案化疗约 60%～80%患者可获得初始缓解：阿糖胞苷 100～200mg(/m^2·d)持续静脉点滴，共 7 天，柔红霉素 45mg(/m^2·d) 或去甲氧柔霉素 12～13mg(/m^2·d)，共 3 天。加用足叶乙甙可延长 CR 持续时间。约一半的患者第一个疗程即获得完全缓解，25%需要两个疗程达 CR。10%～30%的患者可获得 5 年无病生存并可能治愈。获得 CR 后复发几率低的患者[如伴有 t(8;21)和 inv(16)]须接受 3～4 个疗程的阿糖胞苷化疗，而具有高危复发风险的患者可考虑行异基因骨髓移植。

复发患者对治疗的反应期短，预后极差。对于 APL 患者，维甲酸加化疗可诱导白血病细胞分化，从而改善治疗效果。三氧化二砷同样可诱导 APL 细胞分化。

同基因供者或 HLA 相合同胞供者的骨髓移植是 AML 的有效治疗手段。经典方法是应用大剂量化疗±全身放疗摧毁受者骨髓，然后输注供者骨髓，移植风险很大(除非是同基因移植)。并发症包括移植物抗宿主病、肺纤维化、机会性感染(尤其是 CMV 感染)。移植与大剂量化疗作为缓解后治疗手段相比较，二者疗效没有明显差异。约 30%的晚期难治性白血病患者接受骨髓移植可能获得治愈；如果在缓解期接受移植效果更好。儿童和年轻人移植效果最佳。

慢性髓性白血病(Chronic Myeloid Leukemia，CML)

CML 是一种以脾肿大和粒细胞数量增加为特征的恶性克隆性疾病；病程初期往往是隐蔽的，一旦进展为急变期则预后极差；CML 急变的比例不定；确诊后平均总生存时间为 4 年。

发病和病因学 在美国，每年约有4000新发病例。90%以上的患者具有9号染色体和22号染色体相互易位即t(9;22)(q34;q11)，形成费城染色体(Ph染色体)和BCR/ABL融合基因。染色体异常t(9;22)存在于除T细胞以外的所有骨髓来源的细胞。BCR/ABL融合基因形成的蛋白在CML慢性期是210kDa，而在急变期是190kDa。有些患者慢性期是隐匿的，而一开始就表现为具有Ph染色体的急性白血病。

临床和实验室特征 临床症状出现缓慢；可有易疲劳感、乏力、食欲不振、脾肿大导致的腹部不适和饱胀感、出汗多。偶有患者意外发现白细胞增多而确诊。WBC通常>25 000/μl，以杆状核和成熟细胞为主。外周血中嗜碱性粒细胞占10%～15%。血小板正常或升高。常有贫血。中性粒细胞碱性磷酸酶积分降低。骨髓粒细胞增生活跃，原始细胞计数正常或轻度升高。血清维生素B_{12}、B_{12}结合蛋白、LDH水平与WBC水平成比例升高。由于血液中细胞数高，可以有假性高钾血症和低血糖。

自然病程 慢性期约2～4年。加速期以贫血为特征，而贫血程度与疾病进入加速期后患者通常在6～8个月内进展为急变期，此时细胞成熟受阻，而以原始细胞为主。半数患者向AML转化，1/3患者具有急性淋巴细胞白血病的特征，10%患者向红白血病转化，其余则为不可分类者。急变后生存时间不超过4个月。

Rx 治疗

CML的疗效标准见表69-2。CML慢性期患者可能通过异基因骨髓移植获得治愈。然而，首选治疗是伊马替尼，它是BCR/ABL融合基因产物酪氨酸激酶抑制剂。每天口服400mg可使90%的患者获得血液学完全缓解，76%的患者可达到细胞遗传学缓解。如果有配型相合的供者，最好在完全缓解期进行骨髓移植。已发现几种对伊马替尼的耐药机制。如果单独应用伊马替尼，很难使患者达到长久缓解；然而由于随访时间短，目前还不足以下此结论。

对伊马替尼失效的患者可能对α干扰素(IFN-α)有反应，具体用法是IFN-α 300万单位SC每天，或者每周三次。别嘌呤醇每天300mg预防尿酸性肾病。唯一能使CML患者获得治愈的治疗方法就是HLA相合的异基因骨髓移植。移植的最佳时机不确定，但是慢性期进行移植的效果明显优于加速期和急变期。确诊后一年内进行移植且未接受过长疗程干扰素治疗的患者移植效果最佳。约50%～60%移植患者可获得长期无病生存。移植后复发患者可通过供者淋巴细胞输注再次获得缓解。如果没有配型相合的供者，自体外周血造血干细胞移植也能使患者受益。急变期患者应用伊马替尼可能有效，但有效期不肯定。

表 69-2 CML 缓解标准

血液学	
完全缓解[a]	WBC＜10 000/μl，形态正常，血色素及血小板正常
不完全缓解	WBC≥10 000/μl
细胞遗传学	
完全缓解	0
部分缓解	≤35%
微小缓解	36～85[b]
不缓解	85～100
分子生物学	
完全缓解	无
不完全缓解	有

[a] 完全的血液学缓解需要具备脾肿大消失

[b]如果分析 30 个中期分裂相，超过 15%的分裂相正常

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndrome，MDS)

MDS 是一种以不同程度的累及一系或多系血细胞缺乏为特征的克隆性疾病。临床上分为五种综合征(见表 69-3)。MDS 既往曾被命名为白血病前期和低原始细胞性白血病。

发病和病因学 每年约 3000 例发病，主要为年龄大于 50 岁的老年人。和 AML 相同，长期暴露于苯、放射线、及化疗药物可导致 MDS 发病。染色体异常见于约 80%的 MDS 患者，包括 5、7、9 号染色体的全部或部分缺失(而 20 和 21 号染色体缺失较少见)，以及 8 号染色体三体或部分三体。

临床和试验室特征 临床症状与受累造血系统谱系有关，85%患者可有贫血，50%的患者可有中性粒细胞减少，约 1/3 患者具有血小板减少。MDS 的病理特性是骨髓细胞存在不同程度的病态造血，包括细胞核成熟延迟、细胞浆成熟异常、环状铁粒幼细胞聚集(核周环绕着充满铁的线粒体)、单叶或二叶核的巨核细胞、小巨核细胞、原始细胞增多。表 69-3 列出 MDS 各型特点。MDS 预后与骨髓原始细胞百分数、染色体核型以及受累谱系有关(见表 69-4)。

Rx 治疗

异基因骨髓移植是唯一能使 MDS 获得治愈的治疗手段，接受异基因骨髓移植的患者有 60%可获得成功治愈。但是大部分 MDS 患者

表 69-3 MDS 的 FAB 分类系统

		FAB 分类				
		RA	RARS	RAEB	CMML	RAEB-t
所占比例		28	24	23	16	9
原始细胞%	骨髓	<5	<5	5～20	1～20	20～30
	外周血	<1	<1	<5	<5	>5
环状铁粒幼细胞%		<15	>15	<15	<15	<15
单核细胞		极少	极少	极少	>1000/μl	不定
造血细胞生成障碍		+	+	++	++	++
向白血病转化几率%		11	5	23	20	48
中位生存期(月)		37	49	9	22	6

注:RA：refractory anemia,难治性贫血;RARS：refractory anemia with ringed sideroblasts，环状铁粒幼细胞性难治性贫血;RAEB：refractory anemia with excess blasts，难治性贫血伴原始细胞增多;CMML：chronic myelomonocytic leukemia，慢性粒单核细胞白血病;RAEB-t：refractory anemia with excess blasts in transformation，难治性贫血伴原始细胞增多-转变型

表 69-4　MDS 的国际预后计分系统

预后因素	积分值				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髓原始细胞%	<5	5～10	11～20	21～30	
核型	好	中	差		
血细胞减少(受累细胞系)	0 或 1	2 或 3			
积分危险分组	低危	中危-1	中危-2	高危	
总积分	0	0.5～1.0	1.5～2.0	≥2.5	
向 AML 转化危险度	19%	30%	33%	45%	
中位生存(年)	5.7	3.5	1.2	0.4	

年龄偏大，不适宜于接受骨髓移植。5-氮杂胞苷可以使 MDS 向 AML 的转化延迟 8～10 个月。促红细胞生成素水平降低的患者对促红细胞生成素治疗有效，少数患者对 G-CSF 治疗有反应。支持治疗是 MDS 治疗的基础。

骨髓增殖性疾病

骨髓增殖性疾病主要有三大类：真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症，都属于造血干细胞克隆性疾病。

真性红细胞增多症

是骨髓增殖性疾病中最常见的一种，其特征包括红细胞数量增多、巨脾以及与血液粘滞度升高相关的一系列临床症状：包括神经系统症状如眩晕、耳鸣、头痛、视觉障碍；血栓形成如心肌梗死、脑卒中、外周血管栓塞，肠系膜和肝血管栓塞较少见。真性红细胞增多症应该与其他原因引起的红细胞增多相鉴别(57 章)。血清促红细胞生成素水平测定有助于鉴别。真性红细胞增多症者促红细胞生成素水平极低；而其他原因引起的红细胞增多症促红细胞生成素水平升高。放血治疗非常有效。有些患者需要脾脏切除以控制症状，对于有严重瘙痒的患者，补骨脂素和紫外线照射可能有效。约 20%的患者发展为骨髓纤维化，<5%的患者可向急性白血病转化。

原发性骨髓纤维化

原发性骨髓纤维化是一种少见病，以骨髓纤维化、髓样化生伴髓外造血、脾肿大为特征。外周血涂片可见泪滴红细胞、有核红细胞以及包括早幼粒细胞在内的幼稚粒细胞。然而，由于许多疾病都可引起骨髓纤维化和髓外造血，所以只有排除了其他可能导致继发性骨髓纤维化的疾病时方可诊断原发性骨髓纤维化。原发性骨髓纤维化应与以下疾病相鉴别：慢性髓性白血病、真性红细胞增多症、霍奇金病、骨髓转移癌(尤其是乳腺和前列腺癌骨髓转移)、感染(尤其是肉芽肿性感染)以及毛细胞性白血病。原发性骨髓纤维化目前尚无特异性治疗手段，一般采用支持治疗。

原发性血小板增多症

原发性血小板增多症往往是无症状人群常规进行血小板计数时偶然发现的。与骨髓纤维化相同，许多情况均可导致血小板增多，所以原发性血小板增多亦属于排除性诊断。血小板数>500 000/μl，且除外

其他可以导致血小板增多的疾病如CML、缺铁、脾切除、肿瘤、感染、出血、真性红细胞增多症、骨髓增生异常综合征以及维生素 B_{12} 缺乏恢复期等即可诊断原发性血小板增多症。虽然患者通常无明显症状，但一旦出现偏头痛、短暂缺血性症状、或其他出血血栓性疾病的症状则需要治疗。α 干扰素对原发性血小板增多症有效，亦可应用阿那格雷和羟基脲治疗。如果患者只是单纯血小板增多而无自觉症状则无须治疗。

70 淋巴细胞恶性肿瘤

定义 淋巴细胞恶性肿瘤来自正常淋巴细胞的不同分化阶段。当临床表现以骨髓和外周血受累为主时，则称为淋巴细胞性白血病。如果受累部位以淋巴结和/或其他结外部位为主，则称为淋巴瘤。淋巴瘤和白血病之间的区分往往是模糊的，比如小细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病是相同细胞类型的肿瘤，二者区分以外周血中淋巴细胞绝对数为准(如>5×10^9/L 定义为白血病)。

分类 多年来淋巴细胞性肿瘤具有不同的病理学分类——淋巴瘤分类依据 Rappaport、Kiel 或者 Working Formulation 分类系统；急性白血病依据 FAB 分类系统；霍奇金病依据 Rey 分类系统。骨髓瘤通常不按肿瘤细胞的病理学特性再分类。世界卫生组织(WHO)提出了将所有淋巴细胞肿瘤归入同一框架的统一分类系统。新的分类系统以疾病组织学、遗传学异常、免疫表型以及临床特征为分类基础，它的组成以细胞来源(B 细胞或 T 细胞)和肿瘤细胞成熟阶段(前体细胞或成熟细胞)为基础。表 70-1 列出了以疾病临床表现和自然病程为基础的淋巴细胞肿瘤的临床纲要。

表 70-1 淋巴细胞肿瘤的临床纲要

慢性淋巴细胞白血病/淋巴瘤
慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(99% B细胞，1% T细胞)
幼淋巴细胞白血病(90% B细胞，10% T细胞)
大颗粒淋巴细胞白血病(80% NK 细胞，20% T细胞)
毛细胞白血病(99%～100% B 细胞)
惰性淋巴瘤
滤泡中心细胞性淋巴瘤，Ⅰ级和Ⅱ级(100% B细胞)
淋巴浆细胞淋巴瘤/Waldenström 巨球蛋白血症(100% B细胞)
边缘带淋巴瘤(100% B细胞)
结外[粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤]
结性(单核细胞样 B细胞淋巴瘤)

续表

皮边缘带淋巴瘤
皮肤T细胞淋巴瘤(菌样真菌病)
侵袭性淋巴瘤
弥漫大细胞性淋巴瘤(85% B细胞,15% T细胞),包括免疫母细胞性
滤泡中心性淋巴瘤,Ⅲ级(100% B细胞)
套细胞淋巴瘤(100% B细胞)
原发纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤(100% B细胞)
伯基特淋巴瘤(100% B细胞)
外周T细胞淋巴瘤(100% T细胞)
血管免疫母细胞淋巴瘤(100% T细胞)
血管中心性淋巴瘤(80% T细胞,20% NK细胞)
肠T细胞淋巴瘤(100% T细胞)
间变大细胞淋巴瘤(70%T细胞,30% 裸细胞)
急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤
前驱淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(80% T细胞,20% B细胞)
伯基特白血病/淋巴瘤(100% B细胞)
成人T细胞白血病/淋巴瘤(100%T细胞)
浆细胞病(100% B细胞)
意义未明的单克隆免疫球蛋白增多症
孤立性浆细胞瘤
髓外浆细胞瘤
多发性骨髓瘤
浆细胞白血病
霍奇金病(主要为B细胞来源)
淋巴细胞为主型
结节硬化型
混合细胞型
淋巴细胞削减型

发病 淋巴细胞肿瘤的发病率逐年上升。2004年全美国约90 000例新诊断病例。

病因学 绝大多数淋巴细胞肿瘤的病因未明。肿瘤细胞是单克隆性且常常伴有遗传学异常。有些遗传学改变是特定组织学类型的特征:如伯基特淋巴瘤伴有t(8;14)、滤泡性淋巴瘤伴有t(14;18)、套细胞淋巴瘤伴有t(11;14)、间变大细胞淋巴瘤伴有t(2;5)、弥漫大细胞淋巴瘤伴有累及bcl-6和染色体3q27的异常等等。大部分病例的染色体易

位是由于形成受体的基因片段重组时染色体的末端片断插入抗原受体基因(免疫球蛋白或 T 细胞受体)而形成。

已知有三种病毒 EBV、人类疱疹病毒-8(HHV-8)(两种疱疹病毒均包括)、人类嗜 T 细胞病毒(HTLV-1,逆转录病毒)可能导致某些类型淋巴细胞肿瘤的发病。EBV 与非洲伯基特淋巴瘤以及免疫系统缺陷伴发的淋巴瘤(可以是疾病相关性或医源性的)有很强的关联。而 EBV 与混合细胞性霍奇金病和血管中心性淋巴瘤的关系则不太肯定。HHV-8 在少数人群可引起内脏腔的淋巴瘤,主要是 AIDS 患者。HTLV-1 与成人 T 细胞白血病/淋巴瘤相关。HTLV-1 和成人 T 细胞白血病/淋巴瘤在日本西南部及加勒比海呈地方流行。

胃幽门螺旋杆菌感染与胃粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤有关,亦可能与胃大细胞淋巴瘤相关。根除胃幽门螺旋杆菌感染可使约半数胃 MALT 淋巴瘤患者得到根治。其他部位的 MALT 淋巴瘤可能与感染(如眼附件的砂眼衣原体感染;小肠弯曲菌属感染;皮肤疏螺旋体属感染)或者自身免疫(如唾液腺 Sjögren 综合征;甲状腺桥本甲状腺炎)有关。

遗传性或获得性免疫缺陷以及自身免疫性疾病患者容易发生淋巴瘤。农民和肉类加工者淋巴瘤的感染率增加;伐木工人中霍奇金病发病率升高。

诊断和分期 病理切片是标准诊断程序;必须获取足够的病理组织。病理组织标本需经过以下三种研究:(1)普通光学显微镜识别肿瘤细胞生长模式和形态学特征;(2)流式细胞仪确定免疫表型;(3)基因学研究(细胞遗传学、DNA 提取)。淋巴结或结外包块的针吸涂片不足以作为诊断依据。白血病诊断及淋巴瘤分期包括双侧髂嵴的骨髓活检。淋巴结肿大的鉴别诊断在 58 章已有综述。

疾病的分期随着诊断而改变。在急性白血病,外周血原始数是影响预后的最重要因素。在慢性白血病,外周血红细胞数和血小板数在预后评估中最重要。非霍奇金淋巴瘤有临床预后因素;惰性淋巴瘤和侵袭性淋巴瘤的预后与疾病分期、LDH 水平以及年龄有关,其中分期属于进展期、高 LDH 水平、年龄>60 岁是预后不良因素。对滤泡性淋巴瘤,血红蛋白<120g/L、受累淋巴结区超过 4 个是预后不良因素。在侵袭性淋巴瘤,结外受累部位多少以及治疗完成后状态可提示预后。而在骨髓瘤患者,血清异常球蛋白水平、肌酐以及 β_2 微球蛋白水平均可影响生存。

慢性淋巴细胞白血病/淋巴瘤

这组疾病的大多数患者都具有数年的自然病程(幼淋巴细胞白血

病极少见，恶性程度高）。其中以慢性淋巴细胞白血病最常见（～7300例/年），慢性淋巴细胞白血病是西方国家最常见的白血病。

慢性淋巴细胞白血病（CLL） 多见于60岁以上的人群，通常表现为无症状性淋巴细胞增多。其恶性细胞为CD5+B淋巴细胞，与正常小淋巴细胞类似。12号染色体三体是最常见的遗传学异常。CLL的预后与临床分期有关，而疾病分期主要取决于肿瘤细胞浸润骨髓中正常造血组织的程度（见表70-2）。白血病细胞除了侵犯骨髓，还可侵犯淋巴结和脾脏。淋巴结受累与肿瘤细胞表达粘附分子有关，粘附分子的表达使肿瘤细胞停留在淋巴结而不进入再循环系统。CLL患者通常伴有低丙种球蛋白血症。约20%的患者存在自身抗体导致的自身免疫性溶血性贫血、血小板减少症或者红细胞发育不全。CLL患者主要死于感染、骨髓衰竭、或者并发症。约5%的患者可进展为难治性的侵袭性淋巴瘤（Richter综合征）。

表70-2 B细胞CLL的分期及其与生存的关系

分期	临床特征	中位生存期（年）
RAI分期系统		
0	淋巴细胞增多	12
Ⅰ	淋巴细胞增多+淋巴结肿大	9
Ⅱ	淋巴细胞增多+脾肿大	7
Ⅲ	贫血	1～2
Ⅳ	血小板减少	1～2
BINET分期系统		
A	无贫血或血小板减少，淋巴结肿大<3个区域	>10
B	无贫血或血小板减少，淋巴结肿大>3个区域	5
C	贫血和/或血小板减少	2

根据肿瘤细胞表达的免疫球蛋白是否存在突变可将CLL分为两种亚型：免疫球蛋白存在突变者病程较为惰性，预后较好；而保留胚系次序者病程呈侵袭性，预后较差。临床上尚缺乏区分上述两种亚型的有效手段。表达CD38+的患者预后较差。ZAP-70，一种正常情况下表达于T细胞的酪氨酸激酶，在CLL患者中约45%呈阳性。ZAP-70

可以更好地反应 CLL 的预后。ZAP-70＋者确诊后通常需要治疗 3～4 年，而 ZAP-70 阴性者确诊后 8～11 年内可无需治疗。

℞ 治疗

一旦出现贫血和血小板减少时需要给予支持治疗，此时需要进一步检查以评估引起贫血及血小板减少的原因。由外周循环破坏增多而引起的红细胞减少和/或血小板减少的大部分患者可行脾脏切除或使用糖皮质激素治疗，而无须使用细胞毒药物治疗。氟达拉滨 25mg($/m^2 \cdot d$)，IV×5 天，每四周一个疗程，可使 75％的患者获得治疗反应，约半数患者达到完全缓解。糖皮质激素可增加感染机会而并未增加抗肿瘤效应。每月静脉使用丙种球蛋白(IVIg)可明显减少重症感染的发生，但由于价格昂贵，通常只使用于已经存在严重感染的患者。烷化剂对 CLL 亦有较强的抗肿瘤效应。大部分患者的治疗是姑息性的。年轻患者可选择大剂量化疗以及自体或异基因造血干细胞移植；已有不少长期无病生存的病例。小移植，即预处理方案以免疫抑制为主而不是清髓性的，与大剂量化疗相比其毒性更小且疗效相当甚至更佳。单克隆抗体 alemtuzumab(抗 CD52)和美罗华(抗 CD20)均有疗效。

惰性淋巴瘤

惰性淋巴瘤自然病程可达数年。中位生存期约 10 年。滤泡中心性淋巴瘤是惰性淋巴瘤中最常见的一种，约占淋巴细胞恶性肿瘤的 1/3。

滤泡中心性淋巴瘤　通常表现为累及多个淋巴结区的无痛性淋巴结肿大。B 症状(发热、盗汗、消瘦)发生于 10％的患者，比霍奇金病的发生率低。约 25％的患者就诊前就已经出现淋巴结腊样化和淋巴结缩小。约 85％的患者诊断时疾病已经广泛扩散。肝脏和骨髓是常见的髓外受累部位。

肿瘤组织呈滤泡性或结性生长模式，反映了肿瘤细胞是滤泡中心性来源。约 85％的患者具有 t(14;18)，导致 bcl-2 的过度表达，而 bcl-2 是一种抑制细胞凋亡的蛋白。正常滤泡中心性的 B 细胞的免疫球蛋白可变区存在活跃的突变，从而针对选择抗原产生亲和力更强的抗体。滤泡中心性淋巴瘤细胞也存在较高的突变率，从而导致基因突变的累积。滤泡中心性淋巴瘤需要获得足够多的基因突变(如 P53 突变)以加速肿瘤生长或向耐药的大细胞性淋巴瘤进展。大部分因滤泡性淋巴瘤而死亡的患者都具有组织学类型的转变。每年约有 7％的滤泡性淋巴瘤患者发生组织学转型，与治疗无关，而是疾病本身的特性。

Rx 治疗

有15%的患者病变局限,其中大部分可通过放疗获得治愈。虽然许多治疗措施可使进展期患者病情好转,但治疗是否能改变疾病的自然病程尚无定论。不治疗、单用烷化剂、核苷类似物(氟达拉滨)、联合化疗、放疗、生物制剂(α干扰素、单克隆抗体如美罗华)等都是适宜的选择。约90%的患者对治疗有反应,其中半数通过强治疗可获得完全治疗反应。对年轻患者行大剂量化疗和自体造血干细胞移植或小移植的临床疗效正在研究中,关于其是否为治愈性治疗尚未明确。有证据表明联合化疗,不管加或不加干扰素维持均可延长生存期或者预防疾病组织学进展,尤其对于有不良预后因素的患者。化疗加美罗华可延长缓解期(>2年),但生存期是否延长尚未确定。

侵袭性淋巴瘤

大量病理证实具有自然的侵袭性病程,若不经治疗,存活期大约6~个8月,几乎所有未经治疗的患者均在1年内死亡。患者可表现为无症状性腺病或具有淋巴结或结外部位受累的相应症状:纵隔受累可产生上腔静脉综合征或心包填塞;腹膜后淋巴结肿大可能导致泌尿系梗阻;腹部肿块可引起疼痛、腹水、胃肠道梗阻或穿孔;中枢神经系统受累可引起意识障碍、颅神经症状、头痛、癫痫和/或脊髓压迫;骨骼受累可引起骨痛或病理性骨折。约45%的患者具有B症状。

侵袭性淋巴瘤中以弥漫性大B细胞淋巴瘤最常见,约占全部淋巴瘤的30%左右。在淋巴系统肿瘤中侵袭性淋巴瘤约占50%,其中85%为B细胞来源;15%为外周T细胞来源。

诊断思路

早期活检诊断至关重要。应指导患者了解疾病的症状及模式。对Waldeyer环受累的患者应该进行胃肠道的仔细检查,评估受累情况。对有骨骼及骨髓受累的患者应进行腰椎穿刺以评估中枢神经系统受累情况。

Rx 治疗

局限性的侵袭性淋巴瘤通常进行4个周期的CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)方案联合化疗+/-受累野的放射治疗。约85%患者可获得治愈。进展期患者的治疗仍存在争议。CHOP联合化疗的疗效受肿瘤大小(通常以LDH水平、疾病分期以及受累结外部

位的数目来衡量)及患者的身体状态(通常以年龄和 Karnofsky 状态来衡量)影响。表 70-3 显示了上述因素对疗效的影响。在大部分临床观察中,CHOP 方案能使约 1/3 的患者获得治愈。有研究证明,应用更加强烈的联合化疗比应用 CHOP 方案治愈率提高 2 倍,而不需要造血干细胞移植支持。然而,随机的临床试验尚未显示出明显的差异。但是,也有研究显示对于中-高危和高危患者序贯应用大剂量化疗可使 75%的患者生存期更长,而其他研究则未证实大剂量化疗的有效性。美罗华与 CHOP 联合可明显提高治疗反应率,至少可使 50%的患者获得治愈,是目前最常用的方案。至于大剂量化疗和造血干细胞移植是否能进一步改善 CHOP＋美罗华的疗效尚需进一步研究。

约 30%～45%患者经初始标准联合化疗未获得治愈,可采用大剂量化疗和自体造血干细胞移植进行挽救治疗。

对于病变累及特殊部位如中枢神经系统或胃的淋巴瘤,或者伴有合并疾病、AIDS 的淋巴瘤需要给予特殊治疗。对于医源性应用免疫抑制剂后并发的淋巴瘤,随着免疫抑制剂的撤退病变可能消退。对于异基因造血干细胞移植后并发的淋巴瘤可通过输注供者淋巴细胞获得一定缓解。

包块迅速增长的侵袭性淋巴瘤患者,在治疗过程中可能出现肿瘤溶解综合征(27 章);预防措施包括水化、碱化尿液、别嘌呤醇、拉布立酶。

表 70-3　弥漫性侵袭性非霍奇金淋巴瘤国际指标和预后

风险阻(所有年龄段)	风险因子[a]	病例分布(%)	全反应率(%)	5 年生存率(%)
低	0,1	35	87	73
低中	2	27	67	51
中高	3	22	55	43
高	4,5	16	44	26

[a] 年龄(≤60 vs. ＞60)

急性淋巴性白血病/淋巴瘤

急性淋巴细胞性白血病/淋巴瘤　在儿童发病率比成年人高,每年发病约 3600 例。大部分患者肿瘤细胞来源于胸腺,纵隔出现肿块。通

常患者表现为近期出现的骨髓衰竭症状(如苍白、乏力、出血、发热、感染)。肝脾肿大及生殖腺病常见。男性患者可能因白血病细胞浸润出现睾丸肿大。脑膜的侵犯可能在确诊时存在,亦可以于治疗后发生。除了贫血、血小板减少、外周血幼稚细胞升高外,还可出现 LDH 升高、低钠血症、低钾血症等。儿童患者的白血病细胞以 FAB L1 型为主,成人患者则以 FAB L2 多见。骨髓原始淋巴细胞至少超过 30%方可诊断白血病。高白细胞、年龄大于 35 岁、伴有 t(9;22)或 t(1;19)或t(4;11)提示预后不良。表达 HOX11 是 T-ALL 中预后较好的类型。

Rx 治疗

成功的治疗包括强诱导治疗、CNS 白血病预防以及需持续约 2 年的维持治疗。有效化疗药物包括长春新碱、左旋门冬酰胺酶、阿糖胞苷、柔红霉素、泼尼松等。鞘内注射化疗药物或者静脉高剂量甲氨蝶呤是 CNS 白血病预防的有效手段。约 60%~65%患者可获得长期生存。骨髓移植在初始治疗中的地位以及移植最佳时机尚存在争议,大约 30%复发患者可通过移植挽救治疗获得治愈。

伯基特(Burkitt)淋巴瘤/白血病 儿童患者多见。8 号染色体上 c-myc基因和免疫球蛋白重链或者轻链基因的重排与伯基特淋巴瘤/白血病的发病相关。患者通常表现为全身性侵犯,腹部巨大包块,肝肿大以及生殖腺病。如果患者表现以白血病特征为主,则归类为 FAB L3 型。

Rx 治疗

手术切除腹部巨大包块可明显改善预后。侵袭性白血病的治疗药物包括长春新碱、环磷酰胺、6-巯基嘌呤、阿霉素以及泼尼松。CODOX-M和 BFM 是最有效的化疗方案。约 50%~60%的患者可获得治愈。维持治疗是否必要尚无定论。肿瘤溶解综合征的预防至关重要(见 Chap . 27)。

成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(ATL) 此类疾病非常少见。在感染 HTLV-1 的人群中仅有极少部分(约 2%)发生 ATL。有些感染 HTLV-1 的患者由于脊髓受累发生痉挛性的截瘫,但是并未发生肿瘤。ATL 临床特征包括不伴严重贫血或者血小板减少的高白细胞、皮肤浸润、肝肿大、肺部浸润、脑膜侵犯以及各种机会性感染。其肿瘤细胞是 CD4+ T 细胞,具有马蹄或者花样细胞核。几乎所有患者有高钙血症,与肿瘤细胞释放的细胞因子有关。

℞ 治疗

由于患者的免疫功能缺陷，强烈治疗往往出现严重毒性。糖皮质激素可缓解高钙血症。肿瘤对治疗有反应，但是反应期通常很短。对某些患者可采用叠氮胸苷以及干扰素进行姑息治疗。

浆细胞病

浆细胞病的特点是一组由异常浆细胞产生异常免疫球蛋白分子或者异常免疫球蛋白片断的疾病。患者的血清和/或尿中可检测到由异常克隆的浆细胞产生的完整的免疫球蛋白分子、或免疫球蛋白分子的重链或轻链，称为M蛋白(单克隆性)。M蛋白的定量反映了患者体内的肿瘤负荷。某些情况下，尿中单克隆的免疫球蛋白轻链(本周蛋白)是可检测到的唯一的肿瘤产物。M蛋白还可见于其他疾病，如淋巴系统肿瘤、非淋巴性肿瘤，以及某些非肿瘤性疾病如硬化症、结节病、寄生虫感染，以及自身免疫性疾病。

多发型骨髓瘤 多发性骨髓瘤是指浆细胞在骨髓中而非淋巴结区恶性增殖的疾病。每年大概新增多发性骨髓瘤病例 1 4000 例。患者的临床症状主要是由于肿瘤细胞扩散、肿瘤细胞分泌产物以及患者对肿瘤的反应性所致。约70%患者有骨痛，常见于背部及肋骨，运动往往诱发疼痛。骨破坏是多发的，溶骨性的，极少数伴有成骨反应。所以骨扫描对于发现骨破坏的价值不如X平片。肿瘤细胞产生的破骨细胞激活因子导致钙动员、高钙血症以及其他与之相关的症状。由于正常免疫球蛋白的产生减少及分解代谢增加导致低丙种球蛋白血症，或者由于某些尚未明确的肿瘤产物抑制中性粒细胞迁移，导致患者细菌感染的机会大大增加，尤其是肺部的肺炎球菌、肺炎克雷白杆菌、金黄色葡萄球菌等的感染，以及大肠杆菌或其他革兰阴性菌导致的泌尿系统感染多见。大约75%患者在病程中出现感染。约25%的患者出现肾功能衰竭，肾功能衰竭是多种因素共同作用的结果：如高钙血症、感染、轻链的毒性、尿酸性肾病、脱水等。神经系统症状的出现可能与高粘滞状态、冷球蛋白有关，少数情况下与神经系统淀粉样沉积有关。80%的患者出现贫血，贫血可能与全骨髓萎缩及肿瘤性产物抑制红细胞生成有关。凝血功能异常可导致出血。

诊断　骨髓中浆细胞>10%、溶骨性损害、血清中和/或尿中M蛋白成分是诊断所需的三个主要条件。意义未明的单克隆免疫球蛋白增多症(MGUS)在年龄大于70岁的人群中大约6%发病，其发病率远远高于多发性骨髓瘤。MGUS的M蛋白水平通常<20g/L，血清 β_2 微球蛋白水平低，骨髓中浆细胞<10%，且不伴骨损害。在MGUS病程中

约25%进展为多发性骨髓瘤。

分期 疾病分期与生存密切相关(表70-4)。

表70-4 骨髓瘤分期系统

分期	标 准	肿瘤负荷估计×10^{12} cells/m^2
Ⅰ	符合以下各项	
	1. Hb >100g/L (>10g/dl)	<0.6(低)
	2. 血清钙<3mmol/L	
	3. 骨骼X片正常或孤立病灶	
	4. M蛋白水平较低	
	a. IgG <50g/L (<5g/dl)	
	b. IgA <30g/L (<3g/dl)	
	c. 尿轻链<4g/24h	
Ⅱ	介于Ⅰ期和Ⅱ期之间	0.6~1.2(中等)
Ⅲ	符合以下至少一项指标	
	1. Hb <85g/L (<8.5g/dl)	
	2. 血清钙>3mmol/L (<12mg/dl)	<1.2(高)
	3. 溶骨性病变有进展	
	4. M蛋白水平较高	
	a. IgG >70g/L (>7g/dl)	
	b. IgA >50g/L (>5g/dl)	
	c. 尿轻链>12g/24h	

根据血清肌酐水平分期

肌酐水平	分期	中位生存时间(月)
A <177μmol/L(≤2mg/dl)	ⅠA	61
B >177μmol/L(>2mg/dl)	ⅡA,B	55
	ⅢA	30
	ⅢB	15

根据血清$β_2$微球水平分期

<0.004g/L(≤4μg/ml)	Ⅰ	43
>0.004g/L(>4μg/ml)	Ⅱ	12

℞ 治疗

约 10%的患者疾病进展非常缓慢，在异常蛋白水平升至 50g/L 前或出现进展性骨病前可不予治疗。对于具有实性浆细胞肿块或髓外浆细胞瘤的患者通常可通过局部放疗获得治愈。支持治疗包括感染的早期治疗、应用激素控制高钙血症、水化以及尿钠排泄；长期应用双磷酸盐对抗骨破坏；尿酸性肾病及脱水的预防。针对肿瘤本身的治疗往往是姑息性的。初始治疗通常有几种方法：反应停，400mg/d 口服，加上地塞米松，40mg/d，每月的第 1～4 天用，加或不加化疗如脂质体阿霉素；马法兰，8mg/(m^2 · d)，每 4～6 周口服 4～7 天，与泼尼松合用。经治疗约 60%患者症状明显改善，M 蛋白减少 75%。有试验显示在年龄<65 岁的患者中序贯应用大剂量马法兰后接连两次自体造血干细胞移植可使 50%的患者获得完全反应，但是否能延长生存还需长时间的随访。接受姑息治疗的患者慢性病程通常 2～5 年，随后由于骨髓瘤细胞浸润全身脏器以及骨髓衰竭而病情进展加重。新的挽救治疗措施包括硼替佐米，1.3mg/m^2，第 1、4、8、11 天给予，每三周重复一次，常与地塞米松、长春新碱和/或脂质体阿霉素合用。

霍奇金病(HODGKIN'S DISEASE) 每年新诊断病例约 8000 例。霍奇金病(HD)的肿瘤细胞为里斯细胞(Reed-Sternberg Cells)，非整倍体细胞通常表达 CD30 和 CD15，还可表达其他 T 或 B 细胞标志。绝大多数肿瘤来源于 B 细胞，具有免疫球蛋白基因的重排，但部分肿瘤可以是 T 细胞来源。在肿大淋巴结内大部分细胞是正常淋巴细胞、浆细胞、单核细胞以及嗜酸性粒细胞。HD 的发病机理尚未明确，但是有证据表明在同卵双胞胎同时发病的概率比对照高出 99 倍，提示 HD 具有遗传易感性。病理类型 75%为结节硬化型，20%为混合细胞型，淋巴细胞为主型及淋巴细胞削减型约占 5%。

临床表现 常表现为无症状性淋巴结肿大或腺病，伴有发热、盗汗、体重减轻，偶有皮肤瘙痒。纵隔腺病者(常见于结节硬化性)可能有咳嗽症状。疾病倾向于向邻近的淋巴结区扩散。SVC 阻塞或脊髓受压可引起相应症状。骨髓及肝脏受累罕见。

鉴别诊断

- 感染——单核细胞增多症，病毒感染综合征，弓形虫、组织胞浆菌及结核感染。
- 其他恶性肿瘤——尤其是头颈部肿瘤。
- 结节病——纵隔或肺门腺病。

免疫系统和血液系统异常

- 细胞免疫功能缺陷(直至淋巴瘤治疗成功后依然持续)；皮肤变

应性差(皮肤无反应力);对嗜血杆菌及肺炎链球菌荚膜抗原刺激形成抗体的能力消失。

• 贫血,血沉加快;白血病样反应;嗜酸细胞增多症;淋巴细胞减少;骨髓纤维化和肉芽肿形成。

分期 表70-5显示的是Ann Arbor分期标准。疾病分期应根据体格检查、胸片、胸腹部CT、骨髓活检、超声检查及淋巴管造影等确定。如果患者处于疾病早期或拟行放射治疗时,应该行剖腹探查进行分期,尤其是在评估脾脏侵犯时适用。如果选择化疗,无需进行病理分期。

表70-5 Ann Arbor分期系统

Ⅰ期	病变限于单个淋巴结区受累或单个结外器官局部受累
Ⅱ期	病变累及横隔同侧两个或两个以上淋巴结区,或病变局限侵犯单个结外器官和横隔同侧淋巴结区(ⅡE)
Ⅲ期	病变累及横隔两侧淋巴结区,可伴有脾脏累及
Ⅳ期	一个或多个结外器官受到广泛性侵犯,伴或不伴淋巴结肿大

Rx 治疗

约85%的患者可获得治愈。治疗应该在条件适当的中心由经验丰富的临床医生实施。腹部探查未发现阳性体征的Ⅰ期和Ⅱ期患者应该进行次全淋巴结照射。越来越多处于疾病早期患者不进行腹部探查分期而接受单纯化疗或联合用药治疗。疾病处于Ⅲ或Ⅳ期的患者应该接受6个疗程的联合化疗,通常选择ABVD或MOPP-ABV方案或MOPP/ABVD方案交替进行。如果患者有纵隔巨大肿块(>胸部最大直径的1/3),不管疾病分期如何,应该接受联合MOPP/ABVD或MOPP-ABV方案化疗,然后进行斗篷野照射(放疗加ABVD化疗的肺毒性严重)。约2/3患者初始放射治疗未能治愈时可用联合化疗进行挽救治疗。大约半数或更多患者初始化疗未获得治愈,可进行大剂量化疗和自体造血干细胞移植。

经过长期追踪随访,显示更多患者最终死于放射治疗相关的晚期致命性毒副作用,而HD疾病本身致死的较少。为避免接触放疗,对于HD患者,不管是处于疾病早期还是进展期,联合化疗可能是较好选择。

(黄晓军 赖悦云)

71 皮肤肿瘤

恶性黑色素瘤

最危险的皮肤恶性肿瘤；高度转移潜能；转移扩散后预后不良。

发病率 2004年美国有55 100人诊断为黑色素瘤，其中7910人死亡。

患病危险因素 白种人，日光照射，黑色素瘤家族史，发育异常痣综合征(常染色体显性疾病，独特表现的多样痣和皮肤黑色素瘤，可能与9号染色体长臂缺失有关)，以及先天存在的巨大痣。黑人发病率较低。

预防 避免日晒能够降低危险性，但防晒对预防黑色素瘤的意义还有待证明。

种类

1. 浅表分布的黑色素瘤：最常见；最初为放射性生长期，之后可发展至具有侵袭性。

2. 雀斑恶性黑色素瘤：在具有侵袭性之前放射性生长期非常长；雀斑恶性(哈钦森氏黑色素雀斑)是一种癌前病变，在老年人和日光暴露部位常见(特别是面部)。

3. 肢体末端雀斑：最常在色素沉着处形成；发生在手掌和脚掌、粘膜表面、甲床和黏膜皮肤交界处；同雀斑恶性黑色素瘤相似，但更具生物学侵袭性。

4. 结节：因为从开始即为侵袭性生长，通常预后很差。

临床表现 通常是有色的(无黑色素者极少)，皮损的颜色多种多样，红色、白色和/或蓝色最常见，此外还有棕色和/或黑色。直径大于6mm的有色皮损、不对称、表面或基底不规则或有多种颜色者应当引起注意。

预后 无转移的薄皮损预后最好，如皮损逐渐增厚或有转移证据者，预后较差。Ⅰ期和Ⅱ期(无转移的原发肿瘤)5年生存率为85%。Ⅲ期(可触及肿瘤区域结节)，当只有一个结节时5年生存率为50%，4个或更多结节者仅为15%～20%。Ⅳ期(多发转移)5年生存率小于5%。

Rx 治疗

早期识别和局部切除是局限性病变的最佳治疗方案；距肿瘤边缘1～2cm同4～5cm的切除范围效果是一样的，且通常不需皮肤移植。同直到临床复发再行延期手术相比，选择性淋巴结切除对整体生存率并无获益。

通过 α 干扰素(IFN)3 百万单位，每周 3 次，连续 12～18 周的辅助治疗可以增加Ⅱ期疾病患者的无病存活率，但并未显示出整体生存率的优势。

在一项研究中，采用辅助干扰素治疗能够增加Ⅲ期疾病患者的生存率，剂量为 2 千万单位/天，静脉，连用 5 天，连续 4 周，然后 1 千万单位每周 3 次，连续 11 个月。然而，在一项后续研究中未能证实此结果。

化疗或免疫治疗对转移性病变可能有效——甲氮咪唑(达卡巴嗪)(250mg/m^2 静脉，每天 1 次，连用 5 天，连续 3 周)加三苯氧胺(他莫西芬)(20mg/m^2 每天口服)对三分之一的患者可能部分有效。最大耐受剂量的干扰素和白介素-2(IL-2)对 15%的患者部分有效，IL-2 治疗罕有长期缓解。替莫唑胺是一种口服药，与甲氮咪唑有相同活性，它能够进入中枢神经系统，目前正在对其治疗中枢神经系统转移的效果进行评估。但没有方法能够治愈已经发生转移的病变。

基底细胞癌(BCC)

皮肤肿瘤最常见的形式；在接受日光照射部位发生率最高，特别是面部。

患病危险因素 白种人，慢性暴露于紫外线，暴露于无机砷化物[例如，福勒(Fowler)溶液(亚砷酸钾溶液)或杀虫剂如巴黎绿(Paris Green，即乙酰亚砷酸铜)]，或暴露于电离辐射。

预防 避免日光照射及使用防晒措施可降低危险性。

种类 五种基本类型：结节溃疡型(最常见)，浅表型(形似湿疹)，色素型(可能被误认为黑色素瘤)，硬斑型(伴有毛细血管扩张的斑片样皮损——角化者侵袭性最强)，角化型(基底鳞癌)。

临床表现 经典表现为珍珠样、半透明、平滑的丘疹伴有压卷的边缘和表面毛细血管扩张。

Rx 治疗

局部切除伴电干燥和刮除术、切除术、冰冻手术、或放疗；罕见转移但可局部扩散。BBC 致死极少见。

鳞状细胞癌(SCC)

比基底细胞癌少见，但更易发生转移。

患病危险因素 白种人，慢性暴露于紫外线，烫伤或其他疤痕(例如，疤痕癌)，暴露于无机砷或电离辐射。光化学角化症是一种癌前

病变。

种类 最常表现为皮肤的溃疡性结节或浅表糜烂。包括：

1. 博温病(Bowen 病)：红斑点或斑片，通常伴有鳞屑；非侵袭性；受累仅限于表皮及表皮附属物(例如：原位 SCC)。

2. 瘢痕癌：由先前存在的稳定瘢痕突变所致，尤其是当溃疡或结节出现时。

3. 疣状癌：通常发生在足面或脚上；低度恶性但可能被误认为普通的疣。

临床表现 过度角化的丘疹或结节或糜烂；结节可能有溃烂。

Rx 治疗

最常采用局部切除术和莫氏(Moh)显微手术；可以选择性放疗。转移性病变可以放疗或联合生物治疗；13-顺式-维甲酸 1mg/d 口服加干扰素 3 百万单位/天 SC。

预后 如果继发于紫外线暴露则预后较好，如果病变发生于非日光照射部位或与电离辐射相关则预后较差。

皮肤肿瘤预防

大多数皮肤肿瘤与日光暴露有关。鼓励患者避免日光照射并使用防晒措施。

72 头颈癌

头颈上皮癌来源于头部和颈部的粘膜表面，包括各个鼻窦、口腔、鼻咽、口咽、下咽和喉。这些肿瘤常常是鳞状上皮细胞癌。甲状腺癌在第 173 章有所论述。

发生率和流行病学

每年大约有 4 万个病人被确诊该病。在美国，口腔、口咽和喉是最常见的原发癌变部位；在远东和地中海国家，鼻咽部是最常见的原发病变部位。酗酒和吸烟(包括无烟型烟草)是导致这些疾病的高风险因素。

病理学

远东地区的鼻咽癌有明确的组织学结构：非角质化不分化癌伴有浸润性淋巴细胞，称为淋巴上皮癌，该病的病因为 EB 病毒。头颈鳞状细胞癌可以由癌前病变进展而来(如：口腔红斑、口腔白斑)，组织学分

级影响疾病的预后。罹患头颈癌存活者常继发头颈、肺部或食道的第二处癌灶，可能原因为上呼吸道和消化道粘膜暴露在类似的致癌物刺激之下。

基因的改变

染色体3p，9p，17p，11q和13q中发生了缺失和突变；有报道表明p53发生突变。Cyclin D1可能发生过表达。

临床表现

年龄大于50岁的患者多发。症状随原发部位不同各异。鼻咽病变往往到后期才表现症状，并且随后会导致单侧严重的中耳炎、鼻塞或鼻出血。口腔癌表现为久治不愈的溃疡，有时伴有疼痛。口咽症状也常常出现较晚，表现为咽喉痛或耳痛。喉癌的早期症状常出现声音嘶哑。极少数病人伴有颈部或锁骨上无痛性、质地坚硬的肿大淋巴结。肿瘤的分级取决于原发肿瘤和受累的淋巴结。不超过10%的病人会发生远处转移。

Rx 治疗

疾病通常被分为三型：局限型、局部或区域进展型、复发或转移型。局限型病变多用外科手术或放射治疗。局限型的喉癌首选放疗以保留器官功能；局限型口腔癌多选择手术治疗。局部进展型是最常见的类型，手术后放疗已成为标准治疗手段；然而化疗对于疾病的治疗也是有效的，在放疗前或放疗中使用顺铂（100mg/m^2 iv 第一天）加用5-FU[1000mg/(m^2 · d)，96～120h连续灌输]三个周期，其效果等同于（甚至高于）外科加放射治疗。西妥昔单抗联合放疗可能比单纯放疗更有效。头颈癌患者多有营养失调，常有并发疾病。放疗联合化疗虽然提高了患者的生存率，但可引发严重的粘膜炎症反应。复发或转移疾病的患者采用姑息保守治疗，顺铂联合5-FU或者紫杉醇（200～250mg/m^{2}在粒细胞集落刺激因子G-CSF支持下）或通过单制剂化疗（紫杉烷，甲氨蝶呤，顺铂或卡铂）。治疗效果因原发部位的不同稍有差异。通常局限型疾病的患者5年生存率约75%，局部进展型疾病的患者5年生存率为35%，转移型疾病的患者5年生存率15%左右。

预防

原发病灶已治愈或控制的头颈癌患者应用化学预防治疗有益，顺式维甲酸[1.5(mg/kg)/d 前3个月，0.5(mg/kg)/d 后9个月 po]。

实验的结果是复杂多样的。但最重要的干预措施就是劝告患者停止吸烟。戒烟的患者长期生存率会明显提高。

73 肺癌

发生率

2004年,美国共确诊了大约9.3万名男性和8.06万名女性肺癌,其中86%的患者于5年内死亡。肺癌是癌症导致死亡的主要原因,有统计表明在所有因癌症死亡的男性患者中,肺癌导致男性死亡的比例达32%,女性该比例占25%。55岁至65岁为本病的高发年龄段。男性肺癌的发生率呈下降趋势,而女性却呈上升势头。

组织学分类

绝大多数(88%)原发性肺癌分为4种主要类型:表皮状癌(鳞片状癌),29%;腺癌(包括支气管肺泡癌),35%;大细胞癌,9%;小细胞癌(或燕麦细胞癌),18%。组织学(小细胞类型 Vs 非小细胞类型)类型对治疗方法的选择起决定作用。小细胞癌常常表现为广泛播散,而非小细胞癌多局限化。表皮状癌和小细胞癌典型表现常为中心型肿物,而腺癌和大细胞癌常表现为周围型结节或肿物。20%～30%的表皮状癌和大细胞癌患者出现癌性空洞形成。

病因学

肺癌发生的主要原因是烟草的使用,特别是吸烟。肺癌细胞大概有≥10处获得性基因损害,最常见的是ras癌基因点突变;myc家族癌基因扩增、重排、或转录激活;bcl-2、Her-2/neu和端粒酶的过表达;以及染色体1p,1q,3p12-13,3p14(FHIT基因区),3p21,3p24-25,3q,5q,9p(p16和p15周期素依赖性蛋白激酶抑制剂),11p13,11p15,13q14(rb基因),16q和17p13(p53基因)的缺失。3p和9p的丢失是最早期事件,这种变化甚至在支气管上皮增生时就可以检测到。P53异常和ras点突变往往只能在侵袭癌中发现。

临床表现

只有5%～15%的肺癌患者可以在无症状期被发现。中心型支气管内肿瘤常导致咳嗽、咯血、喘息、哮鸣、呼吸困难和局限性肺炎。周围型肺癌常发生疼痛、咳嗽、呼吸困难、癌性空洞产生的肺脓肿症状。原发肿瘤转移扩散可能导致气管阻塞、吞咽困难、声音嘶哑、Horner综合

征。其他区域性扩散导致的问题还包括：上腔静脉综合征、胸膜积液、呼吸衰竭。胸外转移的发生率依病理类型而不同，表皮状癌，50%；腺癌和大细胞癌，80%；小细胞癌超过95%。脑转移、病理性骨折、肝转移以及脊髓受压往往会带来临床中的一些难题。肿瘤伴随综合征有助于发现肺癌或者肺癌复发(第80章)。30%的病人伴有体重下降、厌食、发热等全身症状。12%的患者伴有内分泌综合征，包括高钙血症(表皮状癌)、抗利尿激素分泌紊乱综合征(小细胞癌)、男性乳腺发育(大细胞癌)。30%的患者伴有骨结缔组织综合征，包括杵状指(大多是非小细胞癌)，1%～10%的患者有肺动脉高压骨关节病，伴有杵状指、疼痛和肿胀等症状。

肿瘤分期

见表73-1。

肿瘤分期包括两部分：(1)确定肿瘤发生部位(解剖分期)(2)评估患者经受抗肿瘤治疗的能力(生理分期)。非小细胞肿瘤多采用TNM分期法/国际分期体系(ISS)。按照T(原发肿瘤)，N(淋巴结转移情况)和M(有无远处转移)将肺癌分类。小细胞肿瘤多分为两期：限制性病灶——病灶限制在单胸和局部淋巴结；广泛性病灶——病灶广泛超出了单胸和局部淋巴结。通常的肿瘤分期过程包括：谨慎的耳鼻喉检查，胸部X线检查，胸和腹部的CT扫描，以及PET扫描。CT扫描可以提示非小细胞癌的纵隔淋巴结受累情况以及胸膜播散情况，但是纵隔扩散的确切评估还需要组织学检查。无症状的患者多数没进行常规的放射性核素扫描。如果胸部X线检查中发现了肿物，没有明显外科手术的禁忌证，手术切除同时需要探查纵隔。手术治疗的主要禁忌证包括：胸外转移、上腔静脉综合征、声带和膈神经麻痹、恶性胸膜积液、对侧肺转移以及组织学确诊的小细胞肺癌。

表73-1 肺癌的原发肿瘤(T)，淋巴结(N)，远处转移(M)分期，国际分期体系(ISS)

分期	TNM描述	5年生存率，%	
		临床分期	外科病理分期
ⅠA	T1 N0 M0	61	67
ⅠB	T2 N0 M0	38	57
ⅡA	T1 N1 M0	34	55
ⅡB	T2 N1 M0	24	39
ⅡB	T3 N0 M0	22	38

续表

分期	TNM描述	5年生存率,%	
		临床分期	外科病理分期
ⅢA	T3 N1 M0	9	25
	T1-2-3 N2 M0	13	23
ⅢB	T4 N0-1-2 M0	7	<5
	T1-2-3-4 N3 M0	3	<3
Ⅳ	任何T任何N M1	1	<1

肿瘤(T)状态的描述

T0	无原发肿瘤证据。
TX	原发肿瘤无法评估,或者痰细胞学检查或支气管刷取表面组织找到癌细胞,但是在影像检查或支气管镜检查中未发现病灶。
TIS	原位癌。
T1	肿瘤直径<3cm,被肺或脏胸膜包绕,支气管镜检查无叶支气管近侧受累的证据(即未侵犯主气管内)。
T2	肿瘤具有下列表现:肿瘤直径>3cm;累及主支气管,距隆突≥2cm;侵及脏胸膜;影响肺门有肺不张或阻塞性肺炎,但未累及全肺。
T3	任何大小的肿瘤,直接侵犯下列部位:侵及胸壁(包括肺上沟瘤),膈肌,纵隔胸膜或壁层心包;位于主支气管(距隆突<2cm,但未累及隆突);伴有累及全肺的肺不张或阻塞性肺炎。
T4	任意大小肿瘤,侵及下列任一部位:侵及纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体、隆突;肿瘤伴有恶性胸膜积液或心包积液[a];同侧原发肿瘤所在肺叶内出现肿瘤卫星结节。

累及淋巴结(N)的描述

NX	不能确定局部淋巴结受累。
N0	无局部淋巴结转移。
N1	转移到同侧支气管旁和/或同侧肺门淋巴结,以及原发肿瘤直接侵入肺内的淋巴结。
N2	转移到同侧纵隔和/或隆突下淋巴结。
N3	转移到对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结。

续表

分期	TNM 描述
远处转移(M)的描述	
MX	不能确定有远处转移。
M0	无远处转移。
M1	有远处转移[b]。

[a]大多数肺癌伴发胸膜积液是由肿瘤导致的。然而少数患者发生的非血性、非渗出性胸膜或心包积液，其多项细胞病理学检查阴性，临床诊断提示积液与肿瘤并不相关，所以该类型的积液不应作为 T4 分期的要素，患者可能处于 T1，T2 或 T3 分期

[b] 同侧非原发肿瘤所在肺叶内出现的肿瘤结节也属于 M1

Rx 治疗

见表 73-2。

表 73-2 肺癌患者治疗方法小结

非小细胞癌
ⅠA 期，ⅠB 期，ⅡA 期，ⅡB 期以及部分ⅢA 期：
外科切除适用于ⅠA 期，ⅠB 期，ⅡA 期及ⅡB 期
外科切除加纵隔淋巴结清扫联合新辅助疗法化疗，适用于最小程度的 N2 累及型ⅢA 期病灶(可通过开胸术或纵隔镜检查术来检查)
手术后放疗适用于未行新辅助化疗的 N2 期患者
个性化评估不同病人使用辅助化疗的风险/收益
根治性放射治疗适用于不能手术的病人
ⅢA 期(处于 T3 期肿瘤)：
肿瘤伴有胸壁侵及(T3)：肿瘤及受累胸壁全切和考虑手术后放疗
肺上沟(Pancoast)肿瘤(T3)：术前放疗(30-45 Gy)加受累肺及胸壁全切并可考虑术后放疗或术中近距离放疗
近端呼吸道受累(距隆突＜2cm)不伴有纵隔结节：袖状切除可保存远端正常肺组织，或肺叶切除
ⅢA 期“进展的、巨大的、临床上明显是 N2 期肿瘤的”(术前发现)和ⅢB 期可耐受放疗的：
在身体状况和总体医疗条件允许情况下施行根治性放疗加化疗；否则只行放疗
对于进展的 N2 转移型ⅢA 期可以考虑新辅助化疗联合外科切除
ⅢB 期 侵及隆突(T4)但没有 N2 累及的病变

续表

考虑肺叶切除及受累气管袖状切除，直接与对侧支气管主干再吻合
Ⅳ期和多数进展型ⅢB期：
放疗减轻局部症状
可行动患者给予化疗
大量恶性胸腔积液的患者给予胸腔引流
考虑切除原发肿瘤和孤立的脑转移或肾转移
小细胞癌
局限期(身体状况良好)：联合化疗＋胸部放疗
扩散期(身体状况良好)：联合化疗
完全肿瘤应答者(所有期)：考虑预防性隆突放疗
身体状况不佳的患者(所有期)：改良剂量联合化疗，姑息性放疗
支气管肺泡癌(表皮生长因子 EGF 受体突变)
吉非替尼，EGF 受体激酶活性抑制剂
全部患者
放疗适用于脑转移、脊髓受压、承重减退性骨破坏、有症状局部病变(神经麻痹、气道阻塞、咯血、胸内大静脉栓塞、化疗无效的非小细胞肺癌和小细胞肺癌)
化疗期间注意支持监护，恰当诊断与处理并发症
鼓励戒烟
如果条件适宜可以进行临床试验

缩写：CRx：化疗(chemotherapy)；RT：放疗(radiotherapy)

1. 外科手术常用于治疗局限性病灶和非小细胞癌的患者；然而大多数最初想要切除的患者最终都出现转移病灶。在接受病灶全切术的患者中使用辅助化疗是有争议的。顺铂(100mg/m^2 4 周期)联合第二种有效制剂(长春碱，长春瑞滨，长春地辛)可以适当提高生存率。

2. 孤立肺结节：建议切除的因素包括：吸烟，年龄≥35，相对较大病灶(>2cm)，缺钙，有胸部症状以及较以往胸片比较病灶增大。见图 73-1。

3. 对于不能切除的Ⅱ期非小细胞肺癌，胸腔放疗联合顺铂为基础的化疗能够降低大约 25%的年死亡率。

4. 对于不能切除的非小细胞癌、转移癌或拒绝手术治疗的患者

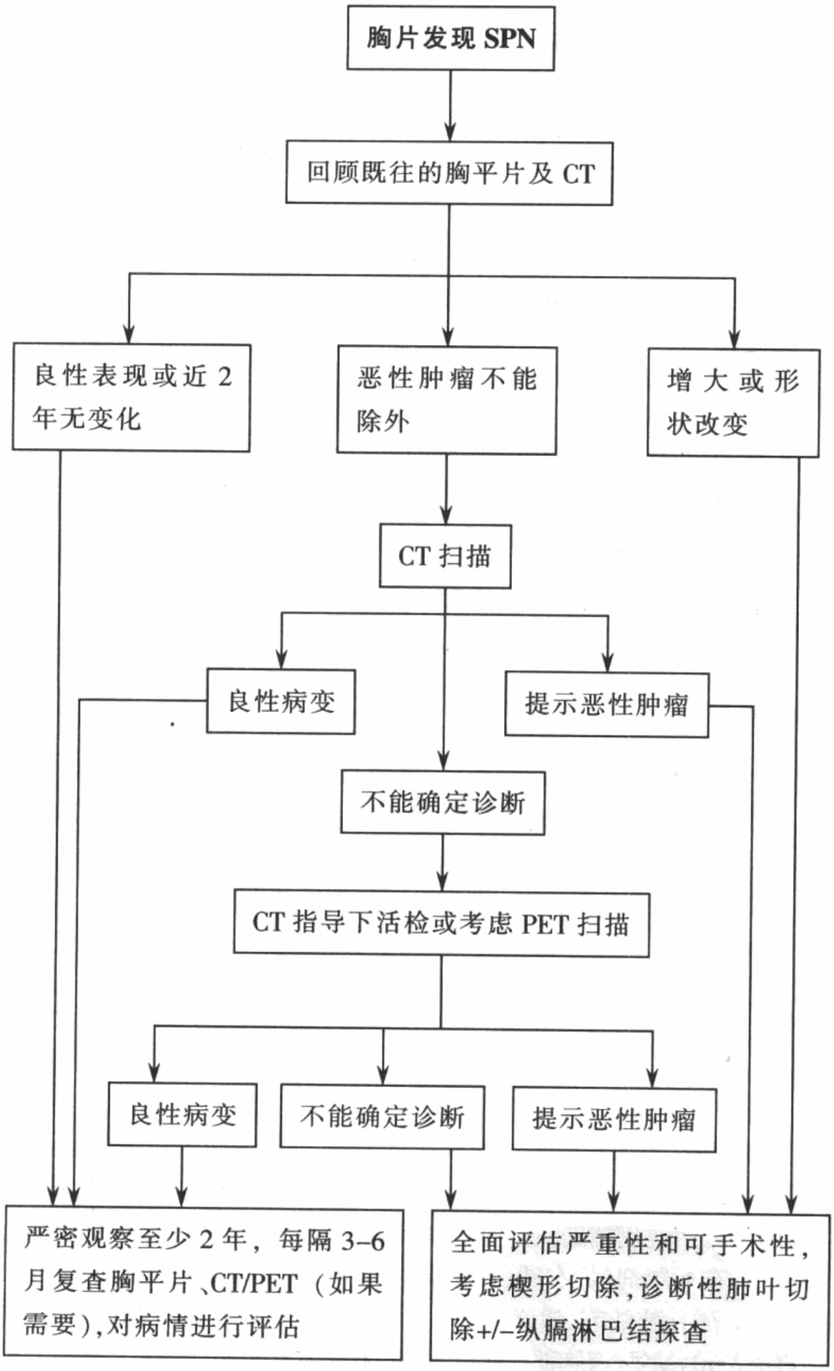


图 73-1 孤立肺结节(SPN)评估规则体系(CT:计算机断层摄影扫描;PET:正电子放射断层摄像术)

可以考虑放疗联合顺铂为基础的化疗，该方法可以降低13%的两年死亡率，并且提高生活质量。

5. 小细胞癌：联合化疗是该病治疗的标准治疗模式；6-12周后的反应预示了患者中长期生存率。

6. 局限期小细胞肺癌应用化疗联合放疗可以提高患者约11%～20%的5年生存率。

7. 预防性隆突照射能提高局限期小细胞肺癌患者5%的生存率。

8. 伴有支气管阻塞的肿瘤可以在支气管镜下激光切除。

9. 放疗适用于脑转移、脊髓受压、有症状肿物和骨破坏。

10. 鼓励戒烟。

11. 支气管肺泡癌患者（占肺癌患者总数的3%）常常发生表皮生长因子（EGF）受体的激活突变。这些病人多对EGF受体抑制剂——吉非替尼有反应。

预后

只有20%的患者在确诊时病变局限。所有的5年存活者中有30%是男性局部病变患者，50%是女性局部病变患者，5%是进展期癌症患者。

74 乳腺癌

发生率及流行病学

乳腺癌是女性最常见的肿瘤。在美国每年有21.6万名女性确诊为乳腺癌，4万名妇女因此而死亡。男性也可发生乳腺癌，发生比例150∶1。乳腺癌是激素依赖性疾病。月经初潮年龄晚、绝经年龄早、第一胎足月妊娠年龄小于18岁的女性患病危险性减低。美国 妇女平均每9人当中就有1人在一生当中患乳腺癌。脂肪饮食是一个有争议的高危险因素。口服避孕药可以稍微降低子宫内膜癌和卵巢癌的风险性。人工流产不会增加患乳腺癌的风险性。雌激素替代疗法可以轻度增加患乳癌风险，但是雌激素有益于生活质量、骨矿物质沉积以及降低结肠直肠癌的发生率，但同时心血管及血栓形成疾病的发生率增加。30岁以前曾接受放疗的女性，乳腺癌发病风险增加。如果家族中母亲和姐妹有相关乳腺癌病史的患者患病风险度增大。

遗传学

大约8%～10%的乳腺癌有家族遗传性。据统计5%会发生

BRCA-1突变。BRCA-1的基因图谱定位在染色体17q21，其与转录双链DNA修复有关。有1%的德系犹太妇女有一个相同的突变(185位置上腺嘌呤及鸟嘌呤的缺失)。BRCA-1综合征包括女性卵巢癌及男性前列腺癌的发病风险增高。染色体11上的BRCA-2突变可以发生在2%～3%的乳腺癌患者中。突变与男性及女性乳腺癌风险升高有关。p53的遗传性突变(Li-Fraumeni综合征)很少见，但乳腺癌、肉瘤和其他恶性病变多发生有突变的家族中。在一些家族遗传性乳腺癌患者中发现有hCHK2的遗传性突变。极少数乳腺癌可以表达多种基因改变，包括HER-2/neu过表达(25%的病例)，p53突变(40%的病例)及其他基因座的杂合缺失。

诊断

乳腺癌通常在乳腺钼靶X线照片及触诊引导下进行结节活检而确诊。应强烈建议女性每月检查自身乳腺一次。对于绝经前女性患者，有可疑的或已确诊(小)肿物的患者应每隔2～4周复查一次(图74-1)。绝经前妇女整个生理周期都存在的肿块及绝经妇女发生的任何肿块都应该接受穿刺检查。如果肿块是囊性的并且穿刺出非血性液体，患者可以继续接受常规的乳腺癌筛查。如果囊性肿物穿刺抽液后仍有残留肿块或穿刺出血性液体，患者应当接受乳腺钼靶X线检查和切除活检。如果肿块是实性的，患者应当接受乳腺钼靶X线检查和切除活检。50岁以后每隔一年的乳腺钼靶X线筛查能够有效地挽救生命。目前对乳腺钼靶X线筛查从40岁开始的提议存在争议，主要有以下几个方面：(1)在40～49岁的人群中，乳腺癌并不常见，筛查对于不常见问题的成功率较低；(2)在40～49岁的人群中，即使乳腺钼靶X线检查异常的病例最终确诊为乳腺癌的也较少；(3)大约35%的女性在40～49岁中的每年筛查中发现异常，接受确诊性方法检查(通常是活检)；但是极少有结果提示癌变。然而大多数人认为从40岁开始接受用乳腺钼靶X线筛查乳腺癌是有价值的。经过13～15年的追踪调查发现，从40岁开始用乳腺钼靶X线筛查的女性患者较50岁开始的女性患者生存率有一定的提高。有家族遗传性乳腺癌病史的女性常常在乳腺钼靶X线检查中呈假阴性。对于这些女性MRI检查是更好的筛查工具。

分期

乳腺癌的分期直接影响疾病的治疗和预后(表74-1)。除非乳腺肿块巨大或与胸壁固定，在乳腺肿瘤切除时，同侧腋窝也分期处理(见下)。对于已知分期的患者，肿瘤的不同特性可以影响预后：雌激素受

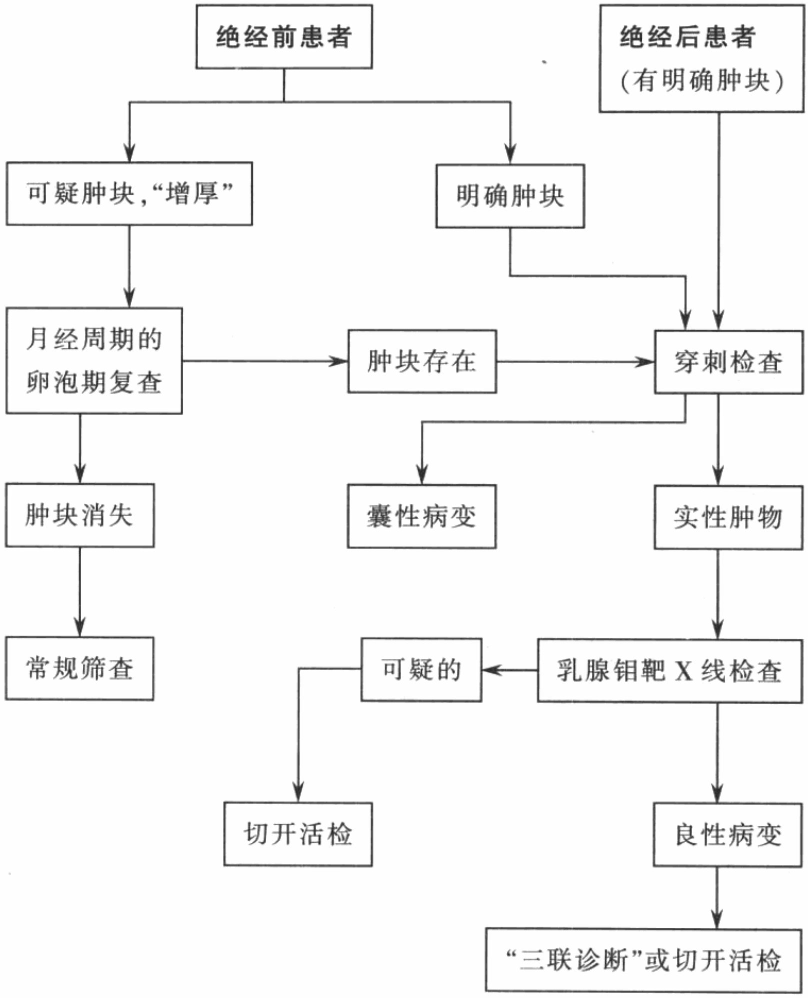


图 74-1　可触及乳腺肿块诊断方法

表 74-1　乳腺癌的分期

原发肿瘤(T)	
T0	无原发肿瘤证据。
Tis	原位癌。
T1	肿瘤直径≤2cm。
T1a	肿瘤最大直径≤0.5cm。
T1b	肿瘤最大直径≤1cm 并且>0.5cm。
T1c	肿瘤最大直径≤2cm 并且>1cm。
T2	肿瘤直径>2cm 但≤5cm。

续表

T3	肿瘤直径＞5cm。
T4	侵及胸壁，炎性乳腺癌。
T4a	侵及胸壁。
T4b	水肿(包括桔皮样改变)或者乳腺皮肤溃疡或局限在患侧的卫星皮肤结节样改变
T4c	同时存在 T4a 和 T4b
T4d	炎性乳腺癌
区域淋巴结(N)	
N0	区域淋巴结未累及。
N1	同侧区域淋巴结受累并且可推动。
N2	同侧淋巴结融合固定或与周围粘连。
N3	同侧胸骨旁淋巴结转移。
远处转移(M)	
M0	无远处转移。
M1	远处转移(包括同侧锁骨上淋巴结转移)

分期组合

0期	Tis	N0	M0
Ⅰ期	T1	N0	M0
ⅡA期	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
ⅡB期	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ⅢA期	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1，N2	M0
ⅢB期	T4	任何 N	M0
	任何 T	N3	M0
Ⅳ期	任何 T	任何 N	M1

体的表达能改善预后，而 HER-2/neu 过表达，p53 突变，高增生片断，染色体非整倍体都与预后不良有关。乳腺癌可以向任何组织转移，多累及骨骼、肺部、肝脏、软组织及脑。

Rx 治疗

不同分期的五年生存率见表74-2。不同分期的乳腺癌，治疗方案各异。

原位导管癌是发生在乳腺导管内的非侵袭性肿瘤。治疗方案多选择广泛切除联合化疗。在一项研究中表明，辅助他莫昔芬（三苯氧胺）治疗能够有效地降低肿瘤复发率。

侵袭性乳腺癌可以分为：可手术型、局部进展型以及转移型。对于可手术型初次手术效果而言，乳腺癌改良根治术与保留乳房的肿瘤切除术联合术后放疗效果相近。评估淋巴结受累情况可以用前哨淋巴结活检替代腋窝淋巴结清扫。在手术中通过在肿瘤位置注射染色剂来鉴别前哨淋巴结；染色剂最先出现的淋巴结就是前哨淋巴结。肿瘤直径<1cm并且腋窝淋巴结未累及的女性患者除了最初的乳腺肿物切除术联合术后放疗之外，不需要额外的治疗。辅助化疗6个月适用于：无淋巴结转移的绝经前患者；无淋巴结转移但肿瘤巨大或预后不佳的绝经前和绝经后患者；有淋巴结转移但肿瘤不表达雌激素受体的绝经后患者。>1cm的雌激素受体阳性的肿瘤患者，无论有无淋巴结转移，可以使用芳香化酶抑制剂治疗。在芳香化酶抑制剂未被认可之前，已开始他莫昔芬治疗的患者可以使用他莫昔芬5年后换为芳香抑制剂治疗。

不论绝经前还是绝经后的患者，辅助化疗联合激素治疗都适用于雌激素受体阳性、淋巴结转移的患者；雌激素受体阴性，有淋巴结转移的患者可以单独应用辅助化疗。辅助化疗有多种方案可供选择。最有效的方案是：多柔比星4个周期，$60mg/m^2$ 加环磷酰胺（$600mg/m^2$，iv每个周期的第1天，3周为一个周期）；随后紫杉醇，$175mg/m^2$，3小时内滴注；每周期的第1天，3周为一个周期，使用4个周期。其他组合方案的功效还有待探讨。绝经前的女性切除卵巢（再比如：使用促黄体激素释放激素（LHRH）抑制剂戈瑞舍）可以达到与辅助化疗相同的效果。

表74-2 不同分期乳腺癌患者的5年生存率

分期	5年生存率（患者比例）
0	99
Ⅰ	92
ⅡA	82
ⅡB	65
ⅢA	47
ⅢB	44
Ⅳ	14

他莫昔芬辅助治疗(20mg/d 使用5年)或者芳香化酶抑制剂治疗(阿那曲唑、来曲唑、依西美坦)用于:肿瘤表达雌激素受体合并淋巴结转移的绝经前或绝经后患者;肿瘤表达雌激素受体,无淋巴结转移但是肿瘤巨大或预后不良类型的患者。

局限性乳腺癌的患者约有一半会复发。大剂量辅助化疗加骨髓支持疗法并没有显示出更好的疗效,甚至对存在复发高风险的女性患者也一样。

患有局部进展期乳腺癌的患者适用新辅助疗法联合化疗(比如:CAF方案:环磷酰胺 500mg/m^2,多柔比星 50mg/m^2,5-氟脲嘧啶(5-Fu)500mg/m^2,iv 每个周期的第1,8天,1个月为一个周期,使用6个周期),随后外科手术治疗加乳腺放疗。

转移患者的治疗主要取决于雌激素受体状况和治疗的基本原则。目前还没有治愈转移癌患者的办法。大剂量的造血干细胞治疗的随机试验显示并不能够提高生存率。使用常规治疗(雌激素受体阳性肿瘤使用他莫昔芬或芳香化酶抑制剂;雌激素受体阴性使用联合化疗)中位生存期是16个月。肿瘤表达 HER-2/neu 的患者放疗时加用曲妥珠单抗(anti-HER-2/neu)可以某种程度上提高疗效。一些学者提倡对于转移癌施行活性单制剂的续贯治疗。活性制剂用于对于蒽环类药物和紫杉烷类药物抵抗的病灶,包括卡培他滨,长春瑞滨,吉西他滨,伊立替康,以及铂类制剂。进行辅助他莫昔芬治疗的患者,给予芳香化酶抑制剂如来曲唑,阿那曲唑,可以增加疗效。二膦酸盐可以减少骨骼系统并发症,并且增强其他抗肿瘤治疗的疗效。放疗是减轻症状的有效方法。

75 胃肠道肿瘤

食道癌

2004年美国新发14 250例,死亡13 300例;男性多发。中国,伊朗,阿富汗,西伯利亚地区,蒙古等是高发地区。美国黑人发病率高于白人;发病年龄多在60岁以上;因为绝大多数患者出现症状时属于进展期,因此5年生存率<5%。

病理 60%的食管癌属于鳞癌,大多发生在食管上2/3;而<40%的食管癌是腺癌,多数在远端1/3,该区域是柱状化生(Barrett食管)、腺管组织肿瘤发生的区域,有时直接由近端胃癌浸润而来;还有部分很少见的淋巴瘤及黑色素瘤。

危险因素 鳞癌的主要危险因素：酗酒，吸烟（两者具有协同作用）；其他危险因素：碱烧伤及其引发的食管狭窄、接触放射性物质、头部和颈部的恶性肿瘤、贲门失迟缓，吸食鸦片类物质、Plummer-Vinson 综合征、胼胝体形成、长期高温饮食，维生素 A、锌、钼缺乏。Barrett 食管是腺癌的危险因素。

临床特征 进行性吞咽困难（初为普通饮食，进展为流食），体重快速下降，胸痛（纵隔侵犯），吞咽痛，肺内误吸（梗阻，支气管食管瘘），声嘶（喉神经侵犯），高钙血症（鳞癌引发的甲状旁腺素相关肽分泌增多）；频繁出血，间断性加重；体格检查往往没有明显异常。

诊断 气钡双重对比造影可用作吞咽困难的初筛方法；可弯曲胃食管镜是最敏感和最特异的检查方式；内镜活检和食管粘膜刷取脱落细胞的病理学检查可以确定诊断；CT 和内镜超声对评估局部浸润和淋巴结转移有很高的价值。

℞ 治疗

由于并发症（气管食管瘘、脓肿、误吸）的发生率很高，所以只有 40%的食管癌病人能够进行外科手术治疗；鳞状细胞癌：术前进行 5-FU和顺铂的化疗、术后放射治疗能够延长寿命并提高治愈率。腺癌：根治性切除的可能性很低；＜20%的可进行根治手术的食管癌病人能够活过 5 年。姑息性治疗手段包括：激光消融、机械扩张、放疗、食管支架。胃造瘘和空肠造瘘术可以给患者提供营养支持。

胃癌

发病率最高的国家是日本、中国、智利、爱尔兰；世界总体范围发病率下降，美国在过去 60 年间，下降了 8 倍；在 2004 年，新发 22 710 例，死亡 11 780 例；男女比例为 2∶1；高峰发病年龄在 60～70 岁间；总体 5 年生存率＜15%。

危险因素 在社会低收入群体中发病率上升；通过对移民及其后代的研究，发现环境因素是一个重要原因。高发病率与饮食因素有关，如：硝酸盐、熏制食品、高盐食品等；患者的一级亲属发病率增高显示遗传因素的作用；其他危险因素有萎缩性胃炎、幽门螺杆菌感染、毕Ⅱ式手术、胃空肠吻合术、胃腺瘤、恶性贫血、增生性胃息肉（后二者与萎缩性胃炎有关）、Menetries 病，A 型血的人的危险性偏高。

病理 85%为腺癌；大多是局限的（息肉型，溃疡型），2/3 发生在胃窦和胃小弯，多为溃疡型（“肠型”）；较少有弥漫浸润（胃蜂窝织炎型）或者表浅扩散（弥漫病变在年轻患者中多见；地图样变化少见；预后极

差);转移多发生在局部淋巴结,肝脏,腹膜;系统性扩散不常见;淋巴瘤占15%(在免疫功能正常患者中多发生在结外淋巴组织),包括低恶性粘膜相关淋巴样组织(MALT)和侵袭性弥漫性大细胞淋巴瘤;平滑肌肉瘤和胃肠道间质瘤很少见。

临床特点 最常见的表现是进行性上腹不适、体重减轻、厌食、恶心;急慢性胃肠道出血(粘膜溃疡)也常见;吞咽困难(贲门部位)、呕吐(幽门以及广泛浸润)、早饱;早期病变体检常无阳性发现;到晚期,腹肌紧张、苍白、恶病质是常见体征;临床上较少触及肿块;远处转移表现有肝肿大,腹水,左锁骨上淋巴结肿大,脐周、卵巢、直肠前肿物(Blummer架),低热,皮肤病变(肿块,皮肌炎,棘皮症,或者皮脂角化症)。实验室检查:2/3的病人有缺铁性贫血;80%的患者有便潜血阳性;少数有全血细胞减少和微血管病性溶血性贫血(骨髓浸润),类白血病反应,游走性血栓性静脉炎,或者微黑棘皮病。

诊断 吞钡双重造影检查非常有效;胃镜是最有效和最特异的检查;组织活检和粘膜刷片细胞学检查可以确定病理学诊断;表浅组织的活检对淋巴瘤的诊断价值不大(淋巴瘤多发生在粘膜下);多处多次活检有助诊断,溃疡的治疗反应可以鉴别良恶性溃疡。

Rx 治疗

腺癌:只有部分患者能够通过胃切除术治愈;只限于粘膜层的能够完整切除的肿瘤少见,治愈率占80%;在没有远处转移且能手术切除的病人中,由于深部浸润及淋巴结转移,这部分病人的5年生存率只有20%见表75-1;CT和超声内镜能够鉴别肿瘤是否有手术切除机会。远端胃病变胃大部切除术同全胃切除术的效果相近,但是死亡率更低;脾切除、胰腺部分切除、根治性淋巴结清除的效果不肯定。术后辅助化疗(5-FU/亚叶酸钙)和放疗能够使病人的中位生存期延长7个月。包括表柔比星、顺铂和5-FU的新辅助化疗能使肿瘤降期并使手术的效果更好。对于晚期的疼痛、梗阻和出血的姑息性治疗方法有手术、内镜下扩张、放疗、化疗。

淋巴瘤:低恶性MALT(粘膜相关淋巴组织瘤)由幽门螺杆菌引起,根治幽门螺杆菌后有50%的患者缓解;其余的患者需要进行化疗,包括环磷酰胺,多柔比星,长春新碱,泼尼松(CHOP)加利妥昔单抗。弥漫性大细胞性淋巴瘤需要进行CHOP方案加利妥昔单抗或者胃大部切除术后加化疗;5年生存率为50%～60%。

平滑肌肉瘤:大部分病人能够通过手术治疗治愈。大部分表达c-kit酪氨酸激酶(CD117)的肿瘤(即GIST)对伊马替尼去铁胺敏感。

表 75-1 胃癌的分期系统

分期	TNM	特征	数据来自美国外科医生联盟	
			病例数%	5 年生存率%
0	TisN0M0	淋巴结阴性,限于粘膜	1	90
IA	T1N0M0	淋巴结阴性,侵及粘膜固有层及粘膜下层	7	59
IB	T2N0M0	淋巴结阴性,侵及肌层	10	44
Ⅱ	T1N2M0	淋巴结阳性,侵犯超越粘膜		
	T2N1M0	但是局限在基底层	17	29
		或者		
	T3N0M0	淋巴结阴性,超越基底层		
ⅢA	T2N2M0	淋巴结阳性,侵犯粘膜全层	21	15
		或者		
	T3N1-2M0	突破基底层		
ⅢB	T4N0-1M0	淋巴结阴性,侵犯周围组织	14	9
Ⅳ	T4N2M0	淋巴结阳性,侵犯周围组织		
		或者	30	3
	T1-4N0-2M1	远处转移		

良性胃肿瘤

远比胃的恶性肿瘤要少见;增生性息肉非常常见,但是腺瘤、错构瘤、平滑肌肉瘤比较少见;30%的腺瘤和增生性息肉与胃的恶性病变有关。息肉病综合征包括 Peutz-Jeghers 和家族性腺瘤性息肉病(错构瘤和腺瘤),Gardner 综合征(腺瘤)和 Cronkhite-Canada(囊性息肉)。见后“结肠息肉”部分。

临床特征 通常无症状;偶尔表现为出血症状或者上腹部不适。

Rx 治疗

内镜治疗或者外科切除。

小肠肿瘤

临床特征 不常见(占全部胃肠道肿瘤的5%);常表现为出血、腹痛、体重下降、发热或者肠梗阻(持续或者间断);麸质敏感症、累及小肠的Crohn病、AIDS、器官移植、自身免疫性疾病均会增加淋巴瘤的发生率。

病理 多为良性;最常见的类型是腺瘤(十二指肠常见)、平滑肌瘤(肠壁内)和脂肪瘤(回肠常见);50%的恶性肿瘤是腺癌,多发生在十二指肠(Vater壶腹以及附近)或者空肠近端,同良性肿瘤共存;原发肠道淋巴瘤(non-Hodgkin)占25%,局部肿块型常见(西方型),该类型多是T细胞来源,易合并原发乳糜泻;而弥漫浸润型(地中海型),多与免疫增生性小肠疾病(IPSID:α-重链疾病),B细胞来源的与空肠弯曲螺杆菌感染相关的MALT淋巴瘤有关,常表现为肠道吸收不良;类癌性肿瘤(通常无症状)可以表现为出血或者肠套叠。

诊断 内镜检查和活检对于十二指肠及近段空肠的肿瘤诊断有价值;此外,X线钡剂造影是最佳的诊断方式;小肠直接对比灌注法(灌肠造影法)有时能显示常规小肠X线检查未能发现的肿瘤病变;有时需要血管造影(发现肿瘤的血管丛)或者剖腹探查明确诊断;CT对于判断肿瘤的范围和边界很有价值(尤其是淋巴瘤)。

Rx 治疗

外科切除,辅助化疗对局灶型的淋巴瘤有效;IPSID能够通过针对进展性淋巴瘤的化疗药加口服抗生素治愈(例如:四环素);对于其他小肠肿瘤,没有证据证实化疗或者放疗能够治愈。

结肠息肉

管状腺瘤

近30%的成人均有管状腺瘤,带蒂或者无蒂,通常无症状,近5%产生便潜血,可以引起肠梗阻;恶变率同大小有关(直径小于1.5cm恶变率小于2%,直径大于2.5cm恶变率大于10%),无蒂肿瘤恶变率更高,65%发生在直肠乙状结肠交界处,通过钡灌肠,乙状结肠镜或者结肠镜诊断。治疗:全结肠镜检查以发现同时存在的多发病变(30%的发生率);内镜下摘除(如果息肉巨大或者内镜下无法摘除,则手术切除);2~3年进行一次结肠镜检查随诊。

绒毛状腺瘤

总体上比管状腺瘤体积大，通常无蒂，恶变风险高(直径大于 2cm 时，恶变率达到 30%)；多发于左半结肠，偶见高钾分泌性腹泻。治疗：同管状腺瘤。

增生性腺瘤

无症状；常常在结肠镜检查中意外发现，很少大于 5mm，没有恶变潜能，不需要治疗。

遗传性息肉综合征

见表 75-2。

表 75-2 遗传性(常染色体显性遗传)胃肠道息肉综合征

综合征	息肉分布	组织学类型	恶性潜能	相关病变
家族性腺瘤性息肉病	大肠	腺瘤	普通	无
Gardner 综合征	大肠、小肠	腺瘤	普通	骨瘤，纤维瘤，脂肪瘤，表皮样囊肿壶腹癌，先天性视网膜色素上皮细胞肥大
Turcot 综合征	大肠	腺瘤	普通	脑部肿瘤
非息肉性综合征(Lynch 综合征)	大肠(多为近端)	腺瘤	普通	子宫内膜及卵巢肿瘤
Peutz-Jeghers 综合征	小肠、大肠、胃	错构瘤	少见	皮肤粘膜色素沉着、卵巢、乳腺、胰腺、子宫内膜肿瘤
幼年性息肉病	大肠、小肠、胃	错构瘤，很少进展为腺瘤	少见	各种先天性异常

1. 家族性结肠息肉病(FPC)：弥漫型腺瘤性息肉(可达数千枚)；常染色体显性遗传，与 5 号染色体上结肠腺瘤性息肉基因的缺失有

关;40岁以上的恶变率为100%。治疗:在30岁以前进行预防性的全结肠切除、结肠次全切除回肠直肠吻合术;次全切除术避免了回肠切除但是必须经常进行直肠镜的随诊;对FPC的患者的同胞兄弟姐妹以及后代进行周期性的结肠镜检查或者每年一次的放射学筛查,一直到35岁;舒林酸及其他的NSAID类药物可致息肉退化,从而阻止息肉发展。

2. Gardner综合征:FPC的变异,来源于软组织肿瘤(表皮样囊肿,骨瘤,脂肪瘤,纤维瘤,硬纤维瘤);胃十二指肠息肉,壶腹部腺癌的发生率更高。治疗:同FPC;结肠切除术以后进行粪便潜血试验检查以检测小肠疾病。

3. Turcot综合征:FPC的一种少见的变异。常常合并脑部的肿瘤。治疗同FPC。

4. 非息肉性综合征:家族性综合征,结肠癌的危险性为50%,50岁为发病高峰年龄,常合并多发的原发肿瘤(如子宫内膜),常染色体显性遗传,与DNA错配修复有关。

5. 幼年性息肉病:多发的结肠良性肿瘤,为小肠错构瘤,肠道出血常见。其他症状:腹痛,腹泻;肠套叠。切除后少见复发;散发腺瘤性息肉进展为结肠癌的潜能低。是否进行预防性结肠切除术目前存在争议。

6. Peutz-Jeghers综合征:全胃肠道发生的错构瘤性息肉,小肠比大肠分布密集;胃肠道出血常见;胃肠道以及全身发生癌症的风险稍高。不建议进行预防性手术。

结直肠癌

人群第二位常见肿瘤;在美国,占癌症死亡的10%,50岁以上发生率显著上升,男女比例基本等同。2004年,新发146 940例,死亡56 730例。

病因和危险因素 大部分结肠癌从腺瘤性息肉发展而来。从息肉到不典型增生到原位癌到侵袭性癌的基因学的步骤已基本明确,包括:原癌基因K-ras的点突变,DNA的去甲基化导致基因过度表达,18号染色体APC等位基因(抑癌基因)的缺失,DCC等位基因的缺失(结肠癌中,该基因被删除),17号染色体上p53基因的缺失和突变。遗传性非息肉性结肠癌因DNA错配修复发展而来,基因变化位置在2号染色体的hMSH2基因和3号染色体的hMLH1基因。突变导致了结肠和其他部位的癌症。三个或者三个以上亲属都患结肠癌可以诊断,其中一个是一级亲属;一个以上50岁以前发病;并起码影响两代人。环境因素对发病率有明显影响;在发达国家、城市、上层社会的发生率不

断升高；高胆固醇血症和冠脉病变的患者患病的风险高；虽然食物的直接影响尚未得到证实，但是低纤维、高动物脂肪的饮食是上述两种疾病的共同危险因素；长期的饮食钙补充以及每日服用阿司匹林会使发病风险降低。患者的一级亲属的发生率明显升高；家族中发生癌症的风险增高；有乳腺或者妇科癌症病史的、家族性息肉综合征患者、大于 10 年的溃疡性结肠癌或者 Crohn 病患者、大于 15 年的输尿管乙状结肠吻合术患者发病风险高于其他人群。家族中有癌症病史的患者右半结肠病变多见，而且发病年龄大多在 50 岁以下；牛链球菌感染的患者发病风险高。

病理　几乎全部都是腺癌；75%位于脾曲远端(息肉性或遗传性癌症综合征的患者)；可能为息肉型、宽基底型、蕈伞形或者缩窄型；亚型和分化程度同病程无关。外科角度的侵袭程度(Dukes 分期)是最佳的预后判断标准(表 75-3)。由于脊柱旁血管的引流，直肠乙状结肠癌可能早期就转移到肺。预后不良的其他相关因素：术前血清癌胚抗原(CEA)>5ng/ml(>5μg/L)、组织学上低分化、肠穿孔、血管侵犯、与周围器官粘连、ras 原癌基因的突变、5、17、18 号染色体的非对称型特异性删除。15%的病人有错配修复障碍。

表 75-3　结直肠癌的分期和预后

分期			病理学描述	5 年生存率%
Duke	TNM	数字分期		
A	T1N0M0	Ⅰ	肿瘤局限于粘膜和粘膜下层	>90
B_1	T2N0M0	Ⅰ	肿瘤侵犯肌层	85
B_2	T3N0M0	Ⅱ	肿瘤突破浆膜层	70～80
C	TxN1M0	Ⅲ	肿瘤侵犯局部淋巴结	35～65
D	TxNxM1	Ⅳ	远处转移(肝、肺等)	5

临床特征　左半结肠癌常表现为直肠出血、排便习惯改变(便条变细、便秘、间断腹泻、里急后重)、腹痛或者后背痛；盲肠和升结肠癌多表现为贫血、便潜血阳性、体重下降；其他并发症：穿孔、瘘、肠扭转、腹股沟疝；实验室检查：50%右半结肠病变的患者有贫血。

诊断　无症状期便潜血筛查有助于早期诊断；>50%的结肠癌的患者可以通过 60cm 长的可弯曲的乙状结肠镜发现；气钡双重对比造影可以发现 85%的乙状结肠镜不能够到的患者；结肠镜是最敏感、最特异的检查，可以取活检，还可以切除息肉(预防息肉恶变)，但是费用昂贵。比起结肠镜，影像学检查和虚拟肠镜在目前来说并没有特长之处。

Rx 治疗

局部病灶：外科手术切除包含肿瘤的部分结肠；术前评估预后和手术方案，术前检查包括：结肠镜、胸片、肝功能、血清CEA水平及腹部CT检查。部分病例可以行孤立的肝转移结节的切除。辅助化疗（伴或不伴5-FU的化疗）可以降低直肠癌的局部复发（对生存率没有显著影响）；放疗对结肠癌没有益处；直肠癌的病人，术前放疗能够使肿瘤局限更易于切除。直肠全系膜切除比传统的直肠前切除术效果更好。辅助化疗（5-FU/亚叶酸钙加奥沙利铂，或者FOLFOX）能够降低复发率，延长C（Ⅲ）期和B（Ⅱ）期病人的生存率；定性复查血清CEA水平对指导后续治疗和评估复发很有价值。术后随访：每年进行肝功能、血常规、第一年进行放射学检查或者结肠镜检查，如果正常，每三年检查一次，同时行常规筛查。如果发现息肉，重复每年一次检查。进展性肿瘤（局部无法切除或者远处转移）：全身化疗（5-FU/亚叶酸钙加奥沙利铂加贝伐单抗），伊力替康常用作二线治疗；动脉介入化疗[氟尿苷（FUDR）]和/或放疗能够缓解肝转移病人的症状。

预防 便潜血筛查可以早期发现结肠癌（潜血检测试纸或Colo测试等）；尽管如此，但是便潜血的敏感性只有近50%；对癌和息肉的特异性为25%～40%。进食红色肉类食品、铁、阿司匹林及上消化道出血可出现假阳性。假阴性见于进食维生素C、间断出血。40岁以上的每年一次直肠数字影像学检查和便潜血试验，50岁以上每3年进行一次可弯曲的乙状结肠镜筛查，对高风险的患者，相应年龄提前。对于发现的便潜血阳性的患者进行仔细的检查（可弯曲的乙状结肠镜和气钡双重对比造影或者单行结肠镜检查）能够发现20%～40%的息肉和约5%的结肠癌；对无症状的患者进行的筛查可以发现更早期的结肠癌（例如早期的Dukes分期结肠癌）提高可切除率；结肠癌的总体死亡率在随访了13年之后才出现下降。对结肠癌患者的一级亲属进行严密筛查：对40岁以上的人进行气钡双重造影或结肠镜检查。NSAIDs和环氧化酶抑制剂能够抑制腺瘤进展并降低高危人群的患病率；但是对于普通人群来说，目前认为不需要预防用药。

肛管癌

占大肠癌的1%～2%，2004年发生4010例，死亡580例；与慢性刺激密切相关，如湿疣、肛瘘、慢性痔、粘膜白斑病、肛管创伤等。女性比男性易感。同性恋有较高风险。表现为出血、疼痛、肛周肿块。对于小于3cm的原发病变，80%的病人在放疗结合化疗（5-FU和丝裂霉素）能够痊愈。对于病变巨大或者对放化疗后复发的病人应该行永久

性直肠切除术。

良性肝肿瘤

肝细胞腺瘤在 30～40 岁之间服用避孕药的女性相当多见。大多数都是偶然发现的，但可能引起疼痛；肿瘤内出血可能引起循环障碍。10%的腺瘤可能恶变。患有腺瘤的妇女需要停用避孕药。大的浅表的肿瘤要手术切除。这些妇女中也常见局部淋巴结增生，不过同避孕药没有关系。血管造影可显示肿瘤血管，临床通常没有症状。

肝细胞癌

2004 年，在美国有 18 920 例，但是在世界范围内，肝细胞癌是最常见的肿瘤。男女比例为 4∶1；肿瘤通常在 50～60 岁之间的肝硬化的病人身上发生。该疾病在亚洲和非洲高发的原因为该病与乙型、丙型肝炎病毒感染有关。黄曲霉素同发病有关，能够引起 p53 基因 249 号密码子的突变。外科手术切除和肝移植是治疗方法，但是成功率很低。对高危人群进行筛查的结果是有争议的。乙肝疫苗接种可以预防该病。干扰素 α 能够预防慢性丙型肝炎患者肝癌的发生，很可能对乙型肝炎病人也有作用。利巴韦林+/－干扰素 α 是治疗慢性丙型肝炎最有效的方法。

胰腺癌

2004 年，美国新发 31 860 例，死亡 31 270 例。发病率似乎在降低，但是几乎所有病例诊断时都是严重晚期病例。肿瘤是导管细胞癌，多数发现时已经扩散了。70%的癌发生在胰头、20%在胰体、10%在胰尾。85%的患者可以发现 K-ras 基因的突变，9 号染色体上的 p16 细胞周期依赖性激酶阻滞剂基因也有改变。长期患糖尿病、慢性胰腺炎、吸烟均增加发病风险；饮咖啡、酗酒还有胆石病不属于危险因素。患者多表现为体重减轻、腹痛，弯腰前屈位缓解。胰头癌导致胆道梗阻，常表现为黄疸。约有 10%的病人可以通过根治性手术切除。部分病人进行辅助化疗可受益。吉西他滨可以缓解部分晚期病人的症状。

胰腺和胃肠道内分泌肿瘤

类癌

胃肠道内分泌肿瘤中，类癌占 75%；发生率是每百万人中 15 例。90%的细胞起源于胃肠道的 Kulchitsky 细胞，最常见为阑尾，回肠和直肠。小肠和支气管的类癌与其他部位的类癌相比，其恶性度是最高的。

5%的类癌患者表现为类癌综合征，经典的三联征是皮肤潮红、腹泻、心脏瓣膜病。胃肠道起源的肿瘤，出现症状常有肝转移。

诊断可以通过肿瘤定位或者测定尿中5羟色胺代谢产物5-HIAA大于15mg/d而判断。善得定闪烁显像法能够发现2/3的病人的原发和转移肿瘤。

℞ 治疗

如果可能，尽量通过手术切除。症状可以通过组胺受体阻滞剂和善得定来控制，150～1500mg/d，一天三次。转移性病变可以行肝动脉栓塞和化疗(5-FU加链唑霉素或者阿霉素)。干扰素α(3-10百万单位)每周三次皮下注射可以缓解症状。该病的预后差异很大，5年生存率从95%(病变局限)到20%(肝转移)。类癌综合征患者从第一次发生皮肤潮红开始计算的中位生存时间是2.5年。

胰岛细胞肿瘤

胰岛细胞瘤主要包括胃泌素瘤、胰岛素瘤、VIP瘤、胰高血糖素瘤、生长抑素瘤；主要特点列于表75-4中。肿瘤根据他们分泌的主要激素命名。这类肿瘤的特点是生长缓慢，主要症状同他们分泌的激素引起的症状有关。胃泌素瘤以及消化性溃疡构成了Zollinger-Ellison综合征。胃泌素瘤很少见(1000万人中4例)，25%～50%的病例属于MEN I综合征中的一部分。

胰岛素瘤表现为Whipple三联征：突然发生的低血糖，低血糖症状在静脉注入葡萄糖后迅速缓解。突发低血糖时，血清胰岛素水平正常或升高具有诊断意义。胰岛素瘤也同MEN I有关。

Verner和Morrison描述了一组综合征，主要表现为水样腹泻、低血钾、低胃酸，以及同产生血管活性肠肽胰腺肿瘤相关的肾衰竭。VIP瘤很少见(1000万中有1例)，出现症状时多数肿瘤体积已经非常大了。

胰高血糖素瘤通常表现为糖尿病，以及转移性红斑，红斑的特征是红色，高出皮面，有鳞状疹屑，一般生长于面部、腹部、会阴以及远端肢体。胰高血糖素水平高于1000ng/L，并且不被葡萄糖抑制，具有诊断价值。

生长抑素瘤的经典症状是糖尿病、脂肪泻，以及胆石病。

激发试验可以使功能型内分泌肿瘤的诊断明确：甲苯磺丁脲加强生长抑素瘤的生长抑素的分泌；五肽胃泌素增强甲状腺髓质(C细胞)肿瘤的降钙素的分泌；胰泌素增强胃泌素瘤的胃泌素的分泌。如果影

表 75-4 胃肠道内分泌肿瘤综合征

综合征	细胞类型	临床特点	恶性比例	主要产物
类癌综合征	肠色素细胞 肠色素细胞样	潮红，腹泻 哮鸣，低血压	～100	5羟色胺，组胺 多细胞肽
Zollinger-Ellison，胃泌素瘤	非B细胞，十二指肠G细胞	消化性溃疡，腹泻	～70	胃泌素
胰岛素瘤	胰岛B细胞	低血糖	～10	胰岛素
VIP瘤（Verner-Morrison，WDHA）	胰岛 D_1 细胞	腹泻，低血钾，低胃酸	～60	血管活性肠肽
胰高血糖素瘤	胰岛A细胞	糖尿病，转移性红斑，舌炎	>75	胰高血糖素
生长抑素瘤	胰岛D细胞	糖尿病，腹泻，脂肪泻，胆石病	～70	生长抑素

像学技术不能找到肿瘤团块的话，那么血管造影或者选择性静脉取样测定激素水平可能会找到肿瘤部位。淋巴结和肝转移癌可通过 CT 或 MRI 查找。

（李晓波 译）

76 泌尿生殖系癌

膀胱癌

发病率和流行病学 美国每年的发病率约为 60 240 例，其中 12 700例死亡。中位年龄 65 岁。吸烟使疾病发生的风险增加 50%。暴露于多环芳香化合物，尤其是接触慢性乙酰加速器者患病风险增加。另外，烟囱清洁工、干洗工及从事铝加工制作业者患病风险增加。长期接触环磷酰胺尤其是组织学上有鳞状上皮样变的患病风险可增加 9 倍。

病因学 疾病早期染色体 9q 发生改变。17p(p53)，18q(基因缺失的中心)，13q(RB)，3p 和 5q 的基因缺失是浸润性膀胱癌的特点。较常见的还有表皮生长因子受体和 HER-2/neu 受体的过度表达。

病理 超过 90%的膀胱肿瘤来源于移行上皮，3%鳞状上皮，2%为腺癌，<1%为神经内分泌小细胞肿瘤。肿瘤可见于任何覆盖移行上皮的尿路包括肾盂、输尿管、膀胱和近端 2/3 尿道。90%肿瘤发生于膀胱，8%在肾盂，2%在输尿管或尿道。组织学分级影响生存期。肿瘤复发受原发肿瘤的大小、数量和生长方式影响。

临床表现 80%～90%的初始症状为血尿；然而，膀胱炎是血尿更常见的病因(血尿的 22%)，多于膀胱癌(15%)。首先用膀胱镜进行分期和治疗。浅表肿瘤用内镜切除；侵及肌层则需扩大手术范围。

℞ 治疗

根据肿瘤的范围：表浅肿瘤，浸润性肿瘤，转移癌来决定治疗方案。75%为浅表肿瘤，20%为浸润性，转移癌 5%。浅表肿瘤可以通过膀胱镜切除，80%浅表肿瘤可以完全切除，约 30%～80%复发，有 30%组织学分级和病理分期进展。膀胱腔内卡介苗灌注可以减少 40%～45%的复发。每 3 个月复查有无复发。

浸润至肌层的膀胱癌的标准治疗为根治性膀胱切除术。无膀胱周围脂肪和淋巴结侵犯的 5 年存活率为 70%，侵犯膀胱周围脂肪但未侵及淋巴结的 5 年存活率为 50%，侵及淋巴结的为 35%，累及淋巴

结≥6 个的为 10%。不能耐受根治性手术的病人进行 5000～7000cGy 外放射治疗后 5 年生存率为 30%～35%。病人先进行 2 个疗程的化疗，方案为 CMV(M-甲氨蝶呤，第 1、8 天 30mg/m²，V-长春新碱，第 1、8 天 4mg/m²，C-顺铂，第 2 天 100mg/m²，一个疗程 21 天)，随后行 4000cGy 放疗并同时给顺铂，治疗后 45%可以保留膀胱。

转移癌的治疗为综合化疗。有效的方案包括 CMV，M-VAC(M-甲氨蝶呤 30mg/m²，1，15，22 天；V-长春新碱 3mg/m²，2，15，22 天；A-阿霉素，30mg/m²，第 2 天；C-顺铂，70mg/m²，第 2 天，28 天 1 疗程)或顺铂(70mg/m²，第 2 天)加吉西他滨(1000mg/m²，第 1，8，15 天，28 天 1 疗程)，或卡铂加紫杉醇。约 70%的病人有效，20%完全有效；10%～15%的病人可长期无瘤存活。

肾癌

发病率和流行病学 美国每年有 36 700 例，12 480 例死亡。其中吸烟者占 20%～30%。获得性肾囊性疾病肾癌发病危险性增加。有两种家族性疾病：少见的染色体显性遗传性疾病和 von Hippel-Lindau 病。35%von Hippel-Lindau 病发展为肾癌。结节性硬化病和多囊肾的病人发病率也增高。

病因学 大部分病例为散发；最常见的染色体异常(60%出现)是 3p21-26 的缺失或重排。von Hippel-Lindau 基因已在该区域检测出，并且似乎有异常调节转录速度的活动，参与了损伤蛋白的产生。但不清楚基因何处病变导致癌症发生。

病理 有透明细胞癌(75%)、嗜色细胞癌(15%)、嫌色细胞癌(5%)、嗜酸细胞癌(3%)和肾集合管癌(2%)5 种类型。透明细胞癌起源于近曲小管。嗜色细胞癌趋于双侧及多发，常表现为 7 或 17 的三性体。嫌色细胞癌和嗜酸细胞癌少有染色体变异，常无疼痛。

临床表现 典型的血尿、腹痛、腹部包块肾癌三联征临床出现率 10%～20%；血尿(40%)、腹痛(40%)、可触及包块(33%)、体重减轻(33%)是较常见的症状。也可出现副瘤综合征。表现为红细胞增多症(3%)、高钙血症(5%)、肝功能异常(Stauffer 综合征)(15%)。应进行静脉肾盂造影、肾脏超声及腹部盆腔 CT 检查，还有胸片、尿常规及尿细胞学检查。肿瘤局限于肾内为Ⅰ期，局限于 Gerota 筋膜内为Ⅱ期，侵及区域淋巴结和/或下腔静脉为Ⅲ期，侵及邻近脏器或远处转移为Ⅳ期。预后和分期相关：Ⅰ期 5 年存活率 66%，Ⅱ期 64%，Ⅲ期 42%，Ⅳ期 11%。

治疗

根治性肾切除术是Ⅰ期、Ⅱ期及大部分Ⅲ期肾癌的标准治疗方法。外科手术也适用于治疗转移癌局部症状(出血、疼痛)难以控制的患者。约10%～15%的进展期患者应用白介素-2或干扰素-α有效。部分缓解是持久的。化疗疗效不显著或无效。

睾丸癌

发病率和流行病学 每年约8900例,其中300例死亡。发病高峰期为20～40岁。白人发病率高于黑人4～5倍。隐睾发病危险性增高。早期行睾丸下降固定术可防止睾丸癌的发生。在睾丸女性综合征及与纵隔生殖细胞肿瘤相关的Klinefelter综合征的人群发病危险性增高。

病因学 病因不清。可能与细胞遗传缺陷-12p等臂染色体有关。

病理 主要有两种分型:精原细胞瘤和非精原细胞瘤。各占接近50%发病。精原细胞瘤常无痛且对放疗敏感。非精原细胞瘤又分为4种:胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌和内胚窦(卵黄囊)肿瘤。

临床表现 最初常为睾丸无痛性肿物。对于出现疼痛的病人应鉴别附睾睾丸炎,并应用抗生素。分期评估包括检测血清肿瘤标记物甲胎蛋白(AFP),人体绒毛膜促性腺激素(β-hCG),CXR和腹部及盆腔CT扫描。分期在经腹股沟切除原发肿瘤进行。肿瘤局限于睾丸附睾或精索内为Ⅰ期;有腹膜后淋巴结转移为Ⅱ期;不再局限于腹膜后时为Ⅲ期。精原细胞瘤病人,70%为Ⅰ期,20%为Ⅱ期,10%Ⅲ期。非精原生殖细胞肿瘤的病人,约33%的病人各期都可出现。精原细胞瘤和非精原细胞瘤hCG均可升高,但AFP仅在非精原细胞瘤升高。如果治疗正确95%可以治愈。原发纵隔的非精原细胞瘤常与急性非白血性白血病或其他血液疾病有关,预后比原发于睾丸的肿瘤差(约33%)。

治疗

Ⅰ期和Ⅱ期的精原细胞瘤,先行经腹股沟睾丸切除术,随后行腹膜后2500～3000cGy的放疗,疗效显著。对于Ⅰ期和Ⅱ期的非精原生殖细胞肿瘤,先行经腹股沟睾丸切除术,随后行腹膜后淋巴结清扫术,效果显著。对于有较大淋巴结转移或者Ⅲ期的病人,应进行化疗。顺铂(20mg/m^2,1～5天),依托泊甙(100mg/m^2,1～5天),博来霉素(30U,第2,9,16天),每21天一周期,四个周期为一次标准治疗。如果肿瘤标记物降为0,可进行残余肿瘤切除。大部分为坏死碎屑或畸胎瘤。补救治疗可挽救25%首次治疗失败的患者。

77 妇科肿瘤

卵巢癌

发病率和流行病学 美国每年有25 000例新发病例，近16 000例妇女死于卵巢癌。50岁以后发病率升高，80岁达高峰。未育妇女发病危险性增高，产后和口服避孕药物的妇女则降低（每妊娠一次降低10%）。约5%的妇女有家族史。

遗传学 BRCA-1基因突变的女性易罹患乳腺癌和卵巢癌。对卵巢上皮癌进行细胞遗传学分析提示染色体组型异常，包括染色体1和11结构性的病变，及染色体3q、6q、11q、13q和17的杂合缺失。C-myc，H-ras，K-ras和HER2/neu基因常突变或过度表达。卵巢癌的生长不像癌细胞那样克隆性生长，阶梯性增殖不明显。

普查 对女性进行普查无明显效果。遗传性的卵巢癌占10%。对于BRCA-1或2有突变，40岁以上的女性应进行预防性的双侧输卵管卵巢切除术。

临床表现 多数病人有腹痛、腹胀，如有泌尿系症状和体重增加则预示疾病扩散至骨盆腔外。局限性的卵巢癌通常没有症状，常规盆腔体检时可触及附件无痛性肿块。在排卵期的女性偶然发现的卵巢肿物大多为卵巢囊肿，在一到三个月经周期后消失。绝经后女性的附件肿物常有病理改变，应手术切除。血清CA-125≥35U/ML的女性80%～85%可有卵巢癌，但其他情况也可导致其升高。

病理 一半的卵巢肿瘤为良性，1/3的为恶性肿瘤，其余的为低度潜在恶性。这些交界性的肿瘤具有恶性肿瘤细胞的特征但无侵袭性。恶性的卵巢上皮癌有5种类型：浆液性囊腺癌（50%）、粘液性囊腺癌（25%）、子宫内膜样癌（15%）、透明细胞癌（5%）、Brenner肿瘤（1%来源于尿路上皮或移行上皮）。剩余的4%为间质或生殖细胞肿瘤，就像男性睾丸肿瘤。组织学分级是非常重要的预后因素。

分期 肿瘤扩散程度的确定依靠手术时肉眼及术中探察腹膜及膈肌。应行经腹子宫切除术，双输卵管及卵巢切除术，大网膜部分切除术，盆腔及腹主动脉周围淋巴结活检及腹膜后清扫。分期及其对生存期的影响见表77-1。

Rx 治疗

Ⅰ期的病人如手术后无残余肿瘤，肿瘤分化好或中等，手术后不需

表 77-1 妇科恶性肿瘤的分期和生存率

分期	卵巢癌	5年存活率%	子宫内膜癌	5年存活率%	宫颈癌	5年存活率%
0	—		—		原位癌	100
Ⅰ	局限于卵巢内	90	局限于宫腔内	89	局限于子宫内	85
Ⅱ	局限于盆腔内	70	累及宫体及宫颈	80	侵犯至子宫外但未及骨盆壁	60
Ⅲ	腹腔内扩散	15～20	扩散至子宫外但未超出小骨盆	30	侵犯骨盆壁和/或下1/3阴道或肾积水	33
Ⅳ	扩散至腹腔外	1～5	扩散到小骨盆外或累及膀胱或直肠	9	累及膀胱或直肠粘膜或小骨盆外	7

进一步治疗，5 年生存率＞95％。对于Ⅱ期肿瘤能够完全切除和Ⅰ期分化较差肿瘤，应用顺铂或顺铂加紫杉醇作为辅助治疗，5 年生存率为 80％。晚期病人应用紫杉醇 175mg/m^2，3 小时输入，随后应用卡铂，剂量为 7.5 曲线下面积(AUC)，每 3 或 4 周一次。卡铂剂量用 Calvert 公式计算：用量＝目标 AUC×(肾小球滤过率＋25)。显效率约 55％，中位生存率 38 个月。

子宫内膜癌

发病率和流行病学 是最常见的妇科癌症，美国每年有 400 000 确诊病例，7000 人死于此病。主要发生于绝经后女性。子宫内膜癌的女性常有肥胖、月经周期改变、不育、绝经晚和绝经后出血。服用他莫昔芬防止乳腺癌复发和服用雌激素进行替代治疗的女性有较小的发病危险。发病高峰期为 60 和 70 岁。

临床表现 阴道异常分泌物(90％)、异常阴道出血(80％)、白带(10％)是最常见的症状。

病理 75％～80％的子宫内膜癌是腺癌。其余的有粘液癌、乳头状浆液腺癌、分泌性、乳头状腺癌和透明细胞癌多种。预后决定于分期、组织学分级和侵及子宫肌层的程度。

分期 经腹子宫全切和双侧输卵管-卵巢切除既是治疗又是进行分期的方法。分期及其对预后的影响见表 77-1。

Rx 治疗

对于组织学分级较差，侵犯子宫肌层较深，扩散至子宫低位或子宫颈的，应进行腔内或体外放疗。如侵犯子宫颈部较深，术前放疗可提高肿瘤切除率。Ⅲ期患者应进行手术或放疗。Ⅳ期病人通常行姑息对症治疗。妊娠前因素如羟孕酮抗雌激素药他莫昔芬可有 20％的有效率。阿霉素 60mg/m^2，第 1 天，顺铂 50mg/m^2，第 1 天，每 3 周一次，8 个周期，有效率 45％。

宫颈癌

发病率和流行病学 美国每年诊断的侵袭性宫颈癌为 10 500 例，通过巴氏涂片检查出的宫颈原位癌为 50 000 例。每年 3900 个女性死于宫颈癌，其中 85％从未行巴氏涂片检查。在欠发达国家及低收入人群中的女性，较早的性生活和/或多个性伴侣及吸烟是主要致病原因。人乳头(状)瘤病毒(HPV)16 和 18 型是和宫颈癌相关的主要类型。病毒攻

击细胞周期 G_1 期；其E7蛋白镶嵌并使Rb蛋白激活，E6诱导p53退化。

普查 有性生活或20岁的女性应该开始普查。如果连续2年巴氏涂片检查阴性则最好每3年进行复查。异常的涂片必须进行活检，通常经阴道镜进行，用3%乙酸涂染宫颈，异常区域呈白斑。如果可疑原位癌则应行锥形活检同时可达治疗目的。

临床表现 患者异常阴道流血、性交后出血、月经增多或月经间期出血。也可有阴道分泌物，低位腰背部疼痛和泌尿系症状。

分期 是临床分期。包括盆腔检查-在麻醉下行细胞学和直肠镜检查；行胸片、肾盂造影和腹部CT以检查转移灶。分期及对预后的影响见表77-1。

Rx 治疗

原位癌可通过锥形活检术治疗。Ⅰ期应进行根治性子宫切除或放疗。Ⅱ-Ⅳ期通常进行放疗，可行近距离或远距离放疗，或结合物理疗法。不常用盆腔脏器切除术去控制疾病发展，尤其是对中心复发或顽固性癌。局部进展的女性（ⅡB-ⅣA）可同时进行化疗和放疗。化疗可作为放疗增敏剂。羟基脲、5-FU和顺铂与放疗同时应用都可促进其作用。顺铂，75mg/m²，第一天静脉输注4小时以上，5-FU，4g，放疗的1～5天96小时泵入。复发率可减少30%～50%。晚期进行姑息治疗，用单一药物（顺铂，依立替康，异环磷酰胺）。

78 前列腺增生和前列腺癌

前列腺增生

老年男性前列腺基本都增大。前列腺增生常在45岁开始，增生部位在尿道周围前列腺腺体，并导致尿路梗阻。一般白人65岁，黑人60岁开始出现症状。由于膀胱逼尿肌代偿性增生对抗尿道阻力，症状以后才出现。随着梗阻加重，排尿无力、尿线变细，开始出现排尿踌躇和排尿后滴沥。前列腺增生膀胱刺激症状如排尿困难、尿急（也可能为感染或肿瘤）不常见。可出现残余尿增加、夜尿次数增多及充盈性尿失禁。镇静药物和减充血药、感染、或酒精可导致尿潴留。前列腺增生与肿瘤形成关系不清楚。

直肠指检增生前列腺光滑、质韧；中央沟消失。前列腺特异性抗原（PSA）可升高但≤10ng/ml，除非同时出现前列腺癌（见下）。前列腺癌也可有低水平PSA。

℞ 治疗

无症状的病人无需治疗，对于因尿道梗阻出现排尿困难、肾功能衰竭、反复泌尿系感染、血尿或膀胱结石时需手术切除前列腺，通常行经尿道前列腺电切术（TURP）。对于其余病人，治疗应依据前列腺增生引起的功能障碍及病人的不适的程度，并与介入性治疗副作用相比较。如果病人症状轻微，可进行观察性等待，并评价症状的进展。如果病人要求治疗，两类药物可有效治疗：特拉唑嗪，一种α_1受体阻滞剂（1mg 睡前服用，根据症状可逐渐增至 20mg/d），可松弛膀胱颈部平滑肌并促进尿流；非那雄胺（5mg/d），5 α-还原酶抑制剂，阻止睾酮向双氢睾酮转换，可使前列腺大小平均减小约 24%。TURP 治疗成功率非常高，但出现并发症的危险性也高。经尿道微波治疗（TUMT）与 TURP 相比可同等有效。用药和手术治疗尚无直接对比。

前列腺癌

美国 2004 年诊断的前列腺癌为 230 110 例，与乳腺癌的发病率相当。2004 年有 29 900 人死于前列腺癌。症状轻微的病人早期诊断依赖于监测血清 PSA 水平的升高。像其他大多数肿瘤一样，发病率与年龄相关。黑人发病多于白人。症状通常与前列腺增生相似，不易鉴别，但前列腺癌常有排尿困难、背部或髋部疼痛。组织学上，95%为腺癌。生物学行为受组织学分级影响。

与前列腺增生相比，前列腺癌常起源于腺体周边带，DRE 可触及前列腺后部表面单发或多个结节，质地硬、形状不规则。诊断流程见图 78-1。DRE 阴性且 PSA≤4ng/ml 应每年随诊。那些 DRE 异常或 PSA>10ng/ml 的应行 B 超引导下经直肠穿刺活检（TRUS）。对于 DRE 正常但 PSA 在 4.1～10ng/ml 的男性，在不同的中心处理不一样。有些行经直肠超声检查，如有异常则行活检，如无异常则进行随访。有些在一年内重复检查 PSA，如 PSA 在此期间升高>0.75ng/ml 则进行活检。其他应用 PSA 鉴别早期前列腺癌与前列腺增生的方法有检测结合和游离 PSA 及 PSA 与前列腺体积关系（PSA 密度）。1/3 的前列腺癌或许无 PSA 升高。

通过手术评价淋巴结扩散；在 Gleason 分级 5 的前列腺癌仅 10%或更低出现淋巴结扩散；在 Gleason 分级 9 或 10 的约 70%出现。PSA 水平与扩散相关；PSA≤10ng/ml 的仅有 10%出现淋巴结扩散。骨转移是最常见的远处转移。Whitmore-Jewett 分期——A：检查未见肿瘤但 TURP 标本可见；B：一叶（B1）或两叶（B2）可触及肿瘤；C：可触及肿瘤突出包膜；D：远处转移。

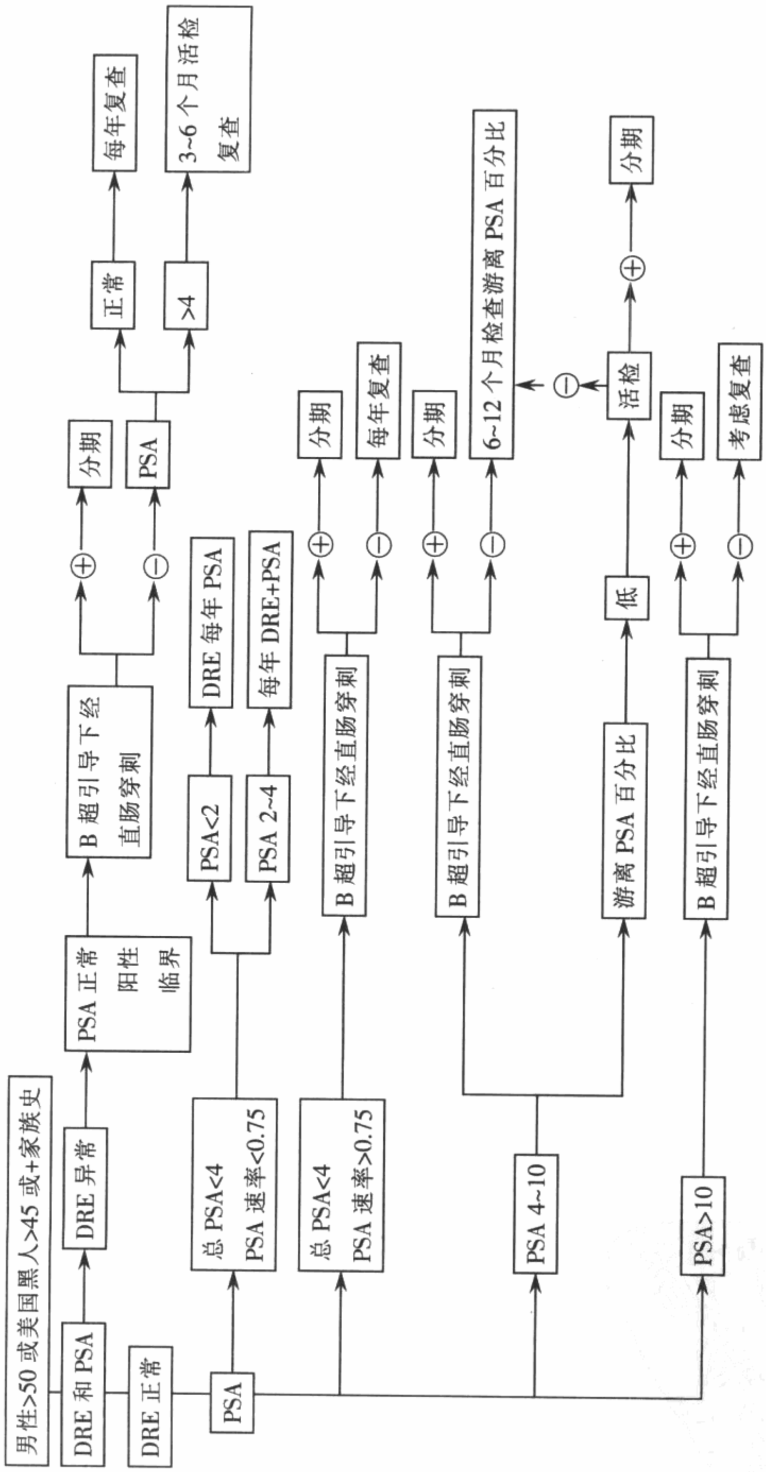


图 78-1 行 TRUS 穿刺活检的诊疗流程

℞ 治疗

对于 A～C 期的病人，有报道手术（耻骨后前列腺根治性切除）和放疗（3 维适形放疗）效果相近；但多数病人还是行手术治疗。两种方法均可致阳痿。手术易致尿失禁。放疗易致放射性肠炎，有可能出现出血或狭窄。对于局限性前列腺癌进行放疗时辅助内分泌治疗（戈舍瑞林）似乎可提高疗效。进行前列腺癌根治手术的病人预期寿命必须≥5 年。A 期的病人术后与无前列腺癌的人群相比生存期相同。B 期和 C 期 10 年生存率分别为 82％和 42％。

局限性前列腺癌手术后 PSA 升高的病人可进行前列腺闪烁扫描检查（针对前列腺特异性膜抗原的抗体）。如无摄取则可继续观察。如前列腺窝处有摄取则提示局部复发，进行局部体外放疗（如开始是放疗，那么局部复发可进行手术治疗）。但是大多数局部治疗后病人 PSA 升高预示全身性的病变。对这些病人尚不明确应何时进行干预。

对于有转移的病人应选择雄激素阻断治疗。手术去势是有效的方法，但多数病人选择亮丙瑞林 7.5mg 每月一次肌肉注射（抑制垂体促性腺激素产生），同时口服氟他胺 250mg，tid（一种雄激素受体阻断剂）。加用氟他胺的作用存在争议。其他可选择的方法有肾上腺切除术、脑垂体切除、雌激素应用和氨鲁米特药物性肾上腺切除。D 期的中位生存期为 33 个月。病人偶尔可出现激素撤除效应，肿瘤缩小。二次激素治疗极少有效，大多进行激素治疗的病人进展为雄激素非依赖性，常与雄激素受体基因改变及 bcl-2 出现新的表达相关，易导致化疗耐受。化疗只是用于前列腺癌的缓解治疗。咪脱蒽醌、雌二醇氮芥和紫杉醇单一用药似乎有效，联合用药正在实验中。进行化疗的病人疼痛缓解较应用锶-89 进行治疗要好。

79 原发部位不明的癌

原发部位不明的癌（CUPS）定义如下：活检为恶性；通过病史、体检、CXR、腹部和骨盆 CT、CBC、实验室检查、乳房 X 线照相术（女性）、β-人类绒膜的促性腺激素（hCG）水平（男性）、α-胎蛋白（AFP）水平（男性）及前列腺特性抗原（PSA）水平（男性）等检查，原发部位不明确；并且活检的组织学评价与活检部位原发肿瘤并不一致。CUPS 的发病率在减少，也许是因为有更好的病理学诊断标准；现在它们在所有肿瘤中所占的比例从 15 年前的 10％～15％下降到 3％左右。大部分的患者都超过 60 岁。来源于此类肿瘤的细胞系常在 1P 染色体上有变异。

临床表现 患者可能表现为疲劳、体重下降、疼痛、出血、腹水、皮下肿块和淋巴结病。一旦恶性转移被证实，诊断目的应限定在评价肿瘤潜在的可治愈性，例如淋巴瘤、霍奇金病、生殖细胞瘤、卵巢癌、头颈部癌、未分化神经外胚层瘤，或那些治疗后可能有缓解的肿瘤，例如乳腺癌或前列腺癌。通常评价这些肿瘤类型更多的是依靠病理学家而不是昂贵的临床检查。局部症状，暴露于致癌物质或皮肤疾病的电灼疗法等病史可指导进行临床检查；然而，在无阳性病史和体征时，足量肿瘤组织的详细光学显微镜检查、超微结构、免疫、细胞核型、细胞生物学检查是非常重要的诊断要点（表79-1）。

表79-1 原发部位不明的转移癌活检标本的可能的病理评价

评价/检查结果	提示原发部位
组织学（苏木精和伊红染色）	
沙瘤体，乳突结构	卵巢，甲状腺
印戒细胞	胃
免疫组织学	
白细胞普通抗原（LCA，CD45）	淋巴瘤
Leu-M1	霍奇金病
上皮薄膜抗原	癌瘤
细胞角蛋白	癌瘤
CEA	癌瘤
HMB45	黑素瘤
肌间线蛋白	肉瘤
甲状腺球蛋白	甲状腺癌
降血钙素	甲状腺骨髓癌
肌球素	横纹肌肉瘤
PSA/前列腺酸性磷酸酶	前列腺
AFP	肝、胃、生殖细胞
胎盘碱性磷酸酶	生殖细胞
B，T 细胞标记	淋巴瘤
S-100 蛋白质	神经内分泌瘤，黑素瘤
膀胱的（胆囊的）流动蛋白质总量	乳房，汗腺
因素Ⅷ	Kaposi 肉瘤，血管肉瘤

续表

评价/检查结果	提示原发部位
甲状腺信使核糖核酸的形成要素-1（TTF-1）	肺腺癌，甲状腺
流式细胞术	
B，T 细胞标记	淋巴瘤
超微结构	
肌动蛋白-肌浆球蛋白丝	横纹肌肉瘤
分泌颗粒	神经内分泌瘤
细胞桥粒	癌瘤
黑素体	黑素瘤或胎记瘤
细胞遗传学	
等臂染色体 12p；12q(—)	生殖细胞
t(11；12)	尤因肉瘤，原始神经外胚层肿瘤
t(8；14)[a]	淋巴瘤
3p(—)	小细胞肺癌；肾细胞癌，间皮瘤
t(X；18)	含有滑液的肉瘤
t(12；16)	黏液样脂肪肉瘤
t(12；22)	明细胞肉瘤(柔软部分黑素瘤)
t(2；13)	小泡横纹肌肉瘤
lp(—)	成神经细胞瘤
受体分析	
雌激素/孕酮受体	乳腺
分子生物研究	
免疫球蛋白，bcl-2，T-细胞受体基因重新排列	淋巴瘤

[a]或任何其他重新排列的包括抗原受体的基因

注：CEA，癌胚抗原

组织学 大约 60%的 CUPS 是腺癌，10%～20% 是磷状细胞癌，还有 20%～30% 分化差的肿瘤使用光学显微镜无法进行分类。

预后 鳞状上皮细胞癌患者的中位生存期为 9 个月；对于腺癌或不可分类的肿瘤患者，中位生存期为 4～6 个月。原发位置确定的肿瘤

患者一般会有较好的预后效果。累及范围局限和神经内分泌组织学是有利的预后因素。没有原发部位诊断的患者应该用放疗来减轻肿瘤的病变。通常的化疗法很少有效，且总是有毒副作用。具有明确临床特征的可进行个体化化疗。

未认识的性腺外生殖细胞癌综合征

小于50岁，肿瘤中包括中胚层结构、肺实质或淋巴结，且肿瘤明显迅速生长的患者可以考虑生殖细胞癌的可能性。血清肿瘤标志物有可能高或不高。顺铂、依托泊苷、博来霉素（第76章）化疗大概有≥25%的完全有效，约15%可能被治愈。对于那些有染色体12变异的肿瘤患者，这种试验性治疗也可以接受。

女性腹膜多发癌

对于那些存在盆腔肿物或疼痛，腺癌广泛地遍及腹膜，但没有找到明确原发位置的女性，是原发性乳头状浆液性腹膜癌。肿瘤中存在沙样瘤体或CA-125水平提高可以证实为卵巢原发。这样的患者在进行紫杉醇加顺铂或卡铂联合化疗后需要接受减瘤手术治疗（第77章）。大约20%有效，10%的患者生存率至少2年。

腋窝淋巴结转移的女性

这些女性需要接受辅助乳癌治疗以便于改善更年期症状，即便在体检或乳房X片没有发现乳房肿物，或肿瘤的雌激素和孕激素受体测定未确定或阴性的情况下（第74章）。除非同侧乳房放疗，50%这样的患者以后进展为乳房肿物。虽然这种情况在临床上少见，Ⅱ期乳癌女性长期生存是可能的。

男性成骨细胞骨转移

前列腺癌的可能性非常大，经验的激素治疗（醋酸亮丙瑞林和氟他胺）是正确的（第78章）。

宫颈淋巴结转移

即使广视野内窥镜检查头颈部未见原发肿瘤，接受顺铂加5-FU化疗的患者可能会有效，有些可以延长生命（第72章）。

80 内分泌性傍癌综合征

不管是良性的还是恶性的非内分泌肿瘤组织都可以分泌多种激

素，主要是多肽类激素，许多肿瘤都产生不止一种激素(表 80-1)。在临床上，异位性激素是非常重要的，这有如下 2 个原因。

表 80-1　通常的傍癌内分泌综合征

综合征	蛋白质	综合征相关的特征肿瘤
恶性高血钙	甲状旁腺激素关联肽(PTHrP) 副甲状腺激素(PTH)	非小细胞肺癌 乳腺癌 肾细胞癌 头颈部肿瘤 膀胱癌 骨髓瘤
异常抗利尿激素综合征(SIADH)	精氨酸抗利尿激素(AVP) 心房利尿钠肽	小细胞肺癌 头颈部肿瘤 非小细胞肺癌
库欣氏综合征	促肾上腺皮质激素(ACTH) 促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)	小细胞肺癌 良性肿瘤
肢端肥大症	生长激素释放激素(GHRH) 生长激素(GH)	良性肿瘤 小细胞肺癌 胰岛细胞瘤
男子女性型乳房	人类绒毛膜性腺激素(hCG)	双丸状癌 肺癌 肺和胃肠道良性肿瘤
非胰岛细胞肿瘤低血糖	血浆胰岛素样生长因子-2 (IGF-2)	肉瘤

第一，内分泌综合征可以为肿瘤的表现或在进程中稍晚发生。内分泌表现在一些病例中甚至比肿瘤本身更重要，如分泌促皮质激素释放激素和引起暴发性的库欣氏综合征的良性肿瘤患者或缓慢发展的恶性肿瘤患者。异位性激素分泌的诊断是根据多种标准来进行的。在临床上最重要的综合征是促肾上腺皮质激素分泌过多、血钙过多和血糖过低。实际上，15%～20%的库欣氏综合征是由异位的促肾上腺皮质激素分泌引起的，大约 50%的顽固性血钙过多更可能是恶性肿瘤而不是甲状旁腺功能亢进。因为在一些迅速长大的肿瘤中激素分泌也迅速发展，诊断时需高度怀疑，激素水平升高有可能与临床表现不相称。

第二，异位性激素可作为肿瘤形成的有用标志。因为异位性激素分泌广谱，所以测量血浆各种激素水平来诊断不经济。无论如何，对于那些已知分泌激素的恶性肿瘤患者，激素水平的连续测量可以作为肿瘤完全切除或者放疗或化疗效果的标记。同样地，血浆激素水平提高也可提前预报肿瘤的复发。有些肿瘤复发不分泌激素，所以不能单凭激素测量来判断肿瘤活跃与否。

Rx 治疗

对于异位性激素分泌瘤，如果有可能应切除。当肿瘤不能被切除或不能治愈，应针对抑制激素分泌来进行治疗（对于异常的肢端肥大症使用奥曲肽或米托坦抑制肾上腺类固醇）或在组织水平阻断激素（用去甲氯四环素调整不适当的抗利尿激素分泌）。

高钙血症

最常见的傍癌综合征，恶性的高钙血症占所有高钙血症的40%。80%的高钙血症癌症患者都是甲状旁腺激素引起的体液性高钙血症；20%由于细胞因子如白细胞介素1和肿瘤坏死因子介导的局部溶骨而产生高钙血症。有一些肿瘤类型可能产生血钙过多（表80-1）。患者可能不适、疲乏、意识错乱、厌食、骨痛、尿频、虚弱、便秘、恶心和呕吐。在高钙水平，可能会发生意识错乱、嗜睡、昏迷和死亡。高血钙癌症患者的中位生存期是1～3个月。治疗使用盐水注入、速尿利尿和帕米磷酸钠（60～90mg，IV）或唑来膦酸盐（4～8mg，IV）在2天内控制钙的水平并且在几周内抑制钙的释放。口服磷酸盐可以用于长期治疗。

低钠血症

无症状的个体最常见的是从检查血清电解质时发现的，低血钠通常是因为肿瘤的精氨酸抗利尿激素分泌，被称为抗利尿激素分泌失调综合征（SIADH）。心房利钠激素也可以导致低钠血症。SIADH通常发生在小细胞肺癌（15%）和头颈部癌（3%）。大量的麻药可以产生综合病症。疲劳、注意力不集中、恶心、虚弱、食欲减退、还有头痛等症状都可以通过限定液体摄取500mL/d或1天使用600～1200mg去甲氯四环素封闭激素效应得到控制。当低钠血症（$<$115meq/L）或精神状态改变时，正常的盐水输入加速尿是必需的；为预防并发症速度应该是每小时$<$1meq/L。

异位促肾上腺皮质激素综合征

当肿瘤中的阿片黑皮质素原mRNA经处理后产生ACTH时，接

着就会发生糖皮质激素和盐皮质激素分泌过多。患者发展为库欣综合征，出现低血钾性碱中毒、虚弱、高血压，还有高血糖。大概有一半的病例发生在小细胞肺癌。ACTH 对预后是有害的。酮康唑（400～1200mg/d）或美替拉酮（1～4g/d）可以用于抑制肾上腺类固醇合成。

81 神经性傍癌综合征

肿瘤对傍癌神经系统紊乱（PNDs）的影响很小，它是由产生机制引起的而不是转移或其他的肿瘤并发症，如凝血病变、中风、新陈代谢和营养条件、感染，还有肿瘤治疗的副作用而引起的。60%的患者神经症状先于癌症诊断。在全部肿瘤患者中临床丧失能力的 PNDs 为 0.5%～1%，但是有 2%～3%的发生在成神经细胞瘤或小细胞肺癌（SCLC），占胸腺瘤或硬化骨髓瘤的 30%～50%。识别不同的傍癌综合征（表 81-1）应尽快查出肿瘤，虽然这种混乱的状态在没有肿瘤时也可能发生。诊断是基于临床表现，排除其他与肿瘤有关的干扰，确定血清或 CSF 抗体（表 81-2），或者电生理法测试。大多数的 PNDs 是由针对肿瘤和神经细胞共同抗原决定簇的免疫反应介导的。

表 81-1　神经系统的傍癌综合征

神经系统的傍癌综合征
脑、脑干和小脑的综合征
集中在脑炎的
皮层脑炎
边缘脑炎
脑干脑炎
小脑官能障碍
自主功能失调
傍癌性小脑退行病变
斜视眼阵挛-肌阵挛
脊髓综合征
亚急性坏死脊髓病
运动神经元官能障碍
脊髓炎
身体僵硬综合征
后跟神经节综合征
感觉神经元病

续表

多种水平级别的包含
脑脊髓炎[a]，感觉神经元病，自主功能失调
末梢神经综合征
慢性和亚急性周边感觉运动神经病变
神经和肌肉的脉管炎
神经病合并恶性单克隆丙球蛋白病
末梢神经兴奋过度
自主神经病变
神经肌肉结合综合征
朗-爱二氏肌无力综合征
重症肌无力
肌肉综合征
多肌炎/皮肌炎
急性坏死性肌病
影响视觉系统综合征
癌症相关性视网膜病变(CAR)
黑色素瘤相关性视网膜病变(MAR)
眼色素层炎(通常与脑脊髓炎联合)

[a]包括皮层的、边缘的、脑干脑炎、小脑官能障碍和脊髓炎

表 81-2 傍癌抗神经元抗体相关的综合征和癌症

抗　　体	综合病症	关联的肿瘤
Anti-Hu (ANNA-1)	PEM (包括皮质的、边缘的、脑干脑炎、小脑官能障碍、脊髓炎)，PSN，自主功能失调	SCLC、神经内分泌肿瘤
Anti-Yo (PCA-1)	PCD	卵巢和其他妇科癌症、乳癌
Anti-Ri (ANNA-2)	PCD、脑干脑炎、斜视眼阵挛-肌阵挛	乳癌、妇产科的、SCLC
Anti-Tr	PCD	霍奇金淋巴瘤
Anti-Zic	PCD、脑脊髓炎	SCLC 和其他神经内分泌肿瘤

续表

抗体	综合病症	关联的肿瘤
Anti-CV2/CRMP5	PEM、PCD、舞蹈病、外周神经病变、眼色素层炎	SCLC、胸腺瘤、其他
Anti-Ma 蛋白[a]	边缘的、下丘脑的、脑干脑炎（极少的PCD）	睾丸生殖细胞瘤、肺癌、其他实体癌瘤
Anti-amphiphysin	僵人综合征、PEM	乳癌，SCLC
Anti-VGCC[b]	LEMS、PCD	SCLC、淋巴瘤
Anti-AChR[b]	MG	胸腺瘤
Anti-VGKC[b]	末梢神经兴奋过度（神经性肌强直症）	胸腺瘤、SCLC、或其他
Anti-恢复蛋白	癌症相关视网膜病变（CAR）	SCLC 或其他
Anti-视网膜双极细胞	黑色素瘤相关视网膜病变（MAR）	黑素瘤

[a]带有 Ma2 的患者通常是患有双丸状癌的男性。带有附加 Ma 蛋白质抗体的患者是那些患有各种实体肿瘤的男性或女性

[b] 这些抗体出现有可能联合癌症，也有可能没有癌症

注：PEM：傍癌性脑脊髓炎；PCD：亚急性小脑变性；PSN：傍癌性感觉神经元病；LEMS：朗-爱二氏肌无力综合征；MG：重症肌无力；VGCC：电压门控钙通道；AChR：乙酰胆碱受体；VGKC：电压门控钾通道；SCLC：小细胞肺癌

中枢神经系统和神经中枢后根的 PNDs

MRI 和 CSF 的研究对于排除由于肿瘤的直接传播而引起的神经病学因素是非常重要的。CSF 发现有代表性的适度脑脊液淋巴细胞异常增多（$<$200 单核细胞，主要的淋巴细胞），蛋白质浓度增加，鞘内 IgG 合成率，还有一定的寡克隆区带的存在。受影响组织的活检对于排除其他的混乱是有用的（例如转移、感染）；但神经病理学的发现不能明确 PNDs。

边缘脑炎的临床特点在于混乱、消沉、兴奋、忧虑、严重的短期记忆缺乏、部分复杂性发作、痴呆；MRI 通常显示单边或双边大脑记忆区异常。亚急性小脑病变开始时头昏眼花、振动幻视、模糊或复视、恶心、呕

吐；几天或几周后，构音困难、步态和四肢运动失调、还可能出现吞咽困难。视眼阵挛-肌阵挛综合征表现为无意识动作、在各个方向的凝视都会出现混乱的眼部运动；它经常会合并肌痉挛和运动性共济失调。后跟神经节病变（感觉神经元）的特点是感觉缺陷，它有可能是对称的，也有可能是不对称的，疼痛感觉迟钝，根性痛，还有反射减少或缺失；所有的感觉特征都可以是相关的。

这些混乱一般对治疗没有什么反应。症状的稳定或局部神经改善偶尔会发生，特别是对肿瘤的治疗疗效较好情况下。调换血浆、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)、抑制免抑反应的作用还没有被确定。个别的边缘脑炎的病例显示了治疗后戏剧性的进步，但是不知道是否是肿瘤消退、糖皮质激素还是免疫球蛋白的作用。

神经和肌肉的 PNDs

一个明确的 PND 诊断通常根据临床和电生理检查标准、活检结果和抗体测试。当病人有不明原因的外周神经病变时应考虑血、尿免疫学检查，发现有单克隆丙球蛋白病建议进行额外的 B 细胞或浆细胞分析。

这些神经病变经常被化疗和其他肿瘤治疗方法带来的对神经的毒副作用掩盖。神经病变的发展在肿瘤早期常显示出迅速发展的进程，有时有复发和缓解的过程、明显的炎性浸润和轴突损失或脱髓鞘。如果脱髓鞘特征占优势，IVIg 或糖皮质激素可以改善这些症状。血浆交换或抑制免抑反应已经被成功用于治疗朗-爱二氏肌无力综合征；重症肌无力在 198 章讨论，多肌炎/皮肌炎将在 199 章讨论。

（王晓峰　李清　张国喜 译）

第7部分 感染病学

82 感染性疾病的诊断

感染性疾病的实验室诊断需要直接或间接的诊断依据，即在宿主的组织、体液或排泄物内发现病毒、细菌、真菌或寄生虫。传统的显微镜及培养的检测方法正在日益被更加快速且敏感的现代技术所补充，这些技术包括血清学及核酸探针检测方法。

细菌、真菌及病毒

显微镜检测

• 湿涂片：在显微镜检查之前，湿涂片不需要对标本进行固定。湿涂片用于对某些大的或有动力的病原体检测，例如：暗视野显微镜下观察湿涂片可以检测生殖系统病灶内的梅毒螺旋体和血液内的钩端螺旋体。利用10%KOH处理的湿涂片可以检测皮肤刮片内的真菌。某些染色处理的湿涂片可以提高检测率，例如：墨汁染色后，检测脑脊液中是否存在新生隐球菌。

• 染色：未经染色难以检测出细菌。病原体的革兰染色性质是不同的，具有厚的粘肽细胞壁者为革兰染色阳性，具有可被乙醇或丙酮溶解的外膜者为革兰染色阴性。革兰染色尤其适用于检测痰标本，低倍视野下痰标本中性粒细胞(PMNs)≥25个，上皮细胞<10个即有临床意义。正常情况下，无菌体液中(例如脑脊液)检测到细菌>10^4/ml提示为感染相关的病原体。先离心浓集标本可以提高检测的敏感性。病原体抗酸染色通过在酸或病原体溶解破坏后保留酚红染色鉴别致病菌(例如分枝杆菌)。改良此方法可以从诺卡菌属或其他弱抗酸菌中鉴别放线菌。免疫荧光染色(抗体标记的直接或间接荧光复合物)可用于检测培养细胞中的病毒包涵体(例如巨细胞病毒和单纯疱疹病毒)或临床标本中难以培养的细菌(例如嗜肺军团菌)。许多其他染色，例如甲苯胺蓝用于肺囊虫检测，乌洛托品银染用于真菌菌丝的检测。

肉眼抗原检测

肉眼检测抗原乳胶凝集试验和酶免疫试验(EIAs)方法快速、便宜，可以利用蛋白和多糖抗原检测细菌、病毒以及细胞外细菌毒素。这些方法可以直接检测临床标本中或实验室培养的细菌。

培养

培养特殊病原体通常需要与实验室操作规则相匹配的、适合特殊标本的收集、运送方法。标本收集和运送操作方法见表82-1。细菌的分离有赖于支持细菌体外生长的人工培养基。一旦细菌分离成功，鉴定特殊菌群通常应用表型特征鉴定方法（例如表型鉴定、气-液相色谱分析及核酸探针）。病毒生长在可疑病原体易感的单层培养细胞内，病毒颗粒增殖之后，检测细胞病变效果或利用免疫荧光方法检测病毒抗原。

血清学检测

血清抗体的检测提供了过去或现症特异病毒或其他病原体感染的间接标志。直接定量法是检测血清中抗体的滴度，经常是对比间隔10～14天的双份血清抗体滴度的增加（例如急性期和恢复期双份血清的对比）。血清学检测亦可用于抗体保护水平的测定，尤其是接种了某种疾病的疫苗后（例如风疹、水痘-带状疱疹病毒感染）。检测方法包括凝集试验、免疫荧光法、酶免疫法、血凝抑制试验和补体结合试验。

核酸探针检测

定量检测临床标本中特异性DNA和RNA的碱基序列技术已成为诊断感染的有利工具。

• 探针可用于直接检测临床标本中各种不同的病原体（例如肺炎军团菌、沙眼衣原体、淋球菌）；并可用于实验室培养的病原体的鉴别（例如分枝杆菌属、沙门菌属）。直接检测病原体的这些探针通常针对高度保守的16S核糖体RNA序列，此种序列较之任一单基因组DNA序列具有更多拷贝数。探针检测法比包括酶免疫法和培养在内的多种传统检测方法更为灵敏和特异。

• 扩增技术（例如聚合酶链反应PCR、连接酶链反应LCR）提高了RNA或DNA检测的敏感性，但是标本中即使少量的污染亦可造成假阳性结果。

药敏试验

临床医生通过药敏实验来选择最适当的抗生素，并解决潜在的感染控制问题，例如医院内感染耐甲氧西林金葡菌的耐药程度。最近才标准化了真菌感染的药敏实验；目前已经批准了若干个真菌感染药敏检测系统。

表 82-1 用于实验室培养的临床标本采集和运送方法 *

培养类型	标本	最少采集量	容器	其他注意事项
血液				
血液常规培养（适用于需氧菌、厌氧菌、发酵菌）	全血	成人及儿童：采血两管分别10ml；婴儿尽可能采血两管分别10ml；新生儿可略少	见下述[a]	见下述[b]
血液真菌或分枝杆菌培养	全血	按照常规血培养采血两管（或实验室要求的Isolator培养管）分别10ml	同常规血培养	特殊“延长时间培养”，因为真菌生长需要4周或更长时间
Isolator血培养系统（裂解-离心微量血培养法）	全血	10ml	Isolator培养管	主要用于真菌、分枝杆菌或其他苛氧菌的分离，并用于离心浓集后的血培养标本中去除抗生素
呼吸道				
鼻	鼻腔拭子	1个拭子	无菌培养棉拭子或类似含培养基的运送系统	可用含藻酸钙的棉拭子

续表

培养类型	标　本	最少采集量	容　器	其他注意事项
咽喉	咽后壁、溃疡或可疑化脓部位拭子	1个拭子	无菌培养棉拭子或类似含培养基的标本采集系统拭子	见下述[c]
痰	新鲜痰液（不含唾液）	2ml	可用商品化的痰液收集系统或类似带螺旋密封盖的无菌容器	标本不合格原因：应注意确保不混有唾液的痰标本。革兰染色检查中注意上皮细胞和中性粒细胞的数量，是评价痰标本的重要部分。人工采集的痰标本应是合格的
支气管抽取液	经气管抽取液，气管镜痰标本或支气管抽取液	1ml抽取液或灌洗液于运送培养基中	无菌抽取液或支气管镜抽取液，支气管镜灌洗液分别于无菌容器内	基于诊断的考虑，如肺囊虫病，需要特别注意
粪便				
常规培养；沙门菌属、志贺菌属、弯曲杆菌属培养	直肠拭子或新鲜、随机留取的粪便	1g粪便或2个直肠拭子	塑料涂层的带盖纸杯或密封盖的塑料杯，其他可利用的防水容器亦可	如怀疑霍乱弧菌，必须通知实验室采取相应的采集及运送方法

续表

培养类型	标　本	最少采集量	容　器	其他注意事项
耶尔森菌属、大肠杆菌 O157 便培养	新鲜、随机留取的粪便	1g	塑料涂层的带盖纸杯或密封盖的塑料杯	限制:培养需要浓集技术
气单胞菌属、毗邻单胞菌属培养	新鲜、随机留取的粪便	1g	塑料涂层的带盖纸杯或密封盖的塑料杯	限制:除非也培养其他肠道致病菌，不应仅培养这些细菌
泌尿生殖道				
尿	清洁中段尿或采集导尿管尿液	0.5ml	无菌、带密封螺旋盖的防水容器或特殊运送尿管	见下述[d]
生殖道分泌物	阴道或尿道分泌物，宫颈拭子、宫颈液、前列腺液等	1 个拭子或 0.5ml 液体	含氨的运送培养基棉拭子或类似的用于淋球菌培养基系统；改良的用于检测 B 组链球菌 T-H 培养基	除非怀疑特异的病原体感染，否则不做阴道棉拭子常规培养。如要检测多种病原体(如 B 组链球菌、毛滴虫、衣原体、念珠菌)，每种检测分别需要 1 个拭子

续表

培养类型	标　本	最少采集量	容　器	其他注意事项
体液、抽吸液及组织				
脑脊液	脊髓液	常规培养 1ml;分枝杆菌培养≥5ml	带密封盖的无菌管	避免冷冻,尽快送到实验室
体液	无菌穿刺体液	常规培养 1ml	带密封盖的无菌管。在运送之前,如果用于采集标本的注射器带盖,可将标本留在注射器内	对一些体液(如腹腔灌洗液),增加标本量有助于分离少量的细菌
穿刺物及抽取物	手术切除的组织、骨组织、抗凝的骨髓、穿刺的标本或其他来自正常无菌部位的标本	1ml 液体或 1g 组织块	无菌培养系统的棉拭子或类似的含培养基的运送系统。用于组织标本的无菌瓶或罐	准确标明标本及其来源非常重要。应采集足够的组织标本以检测微生物学和组织病理学

续表

培养类型	标　本	最少采集量	容　器	其他注意事项
伤口	取自伤口或脓肿部位的化脓组织或脓液，避免正常微生物的污染	2个拭子或0.5ml抽取物	培养系统的棉拭子或类似的运送系统或带密封盖的无菌瓶。如同时做厌氧菌培养，应用厌氧装置或密闭的注射器运送标本	采集：应用注射器（见上述）采集脓液或其他液体，可提供足够的标本量及厌氧环境
特别提示				
真菌	可用上述的标本类型。尿液或痰液做真菌培养时，常以第一个早晨的标本最佳	1ml或以上的特殊标本。尿液真菌培养需要标本量大	带密封盖的无菌防水容器	采集：标本应在采集后的1小时内送到细菌室。避免来自皮肤、直肠、阴道或其他体表的正常菌群污染
分枝杆菌	痰、组织、尿、体液	10ml体液或小块组织。不可使用棉拭子	带密封盖的无菌容器	应用浓集技术可提高分枝杆菌的检测。胸膜、腹膜、心包膜液的涂片和培养阳性率低，建议同一患者多次培养。液体培养基缩短了检测的时间

续表

培养类型	标　本	最少采集量	容　器	其他注意事项
军团菌	胸膜液、肺活检、支气管肺泡灌洗液、支气管/经支气管活检。迅速送到实验室很重要。	1ml 液体；任意大小的组织标本，如可能应取 0.5g 的标本	—	—
厌氧菌属	取自脓肿或体液的抽吸标本	1ml 抽取液或 2 个棉拭子	需要适当的厌氧菌运送装置[e]	标本做专性厌氧菌培养，也要做兼性厌氧菌培养
病毒[f]	呼吸道分泌物、呼吸道灌洗液、鼻拭子、血液标本(包括沉淀层)、阴道及直肠拭子、取自可疑皮损部位的拭子标本、粪便标本(在有些病例)	1ml 液体，1 个棉拭子，1g 粪便标本，分别置于适当的运送培养基中	液体或粪便标本常保存在无菌容器内，拭子标本常保存在病毒培养系统装置中(保持冷藏，不可冷冻)。血浆标本及沉淀层保存在无菌管中置于 4～8℃冷藏。如标本需船运或长期保存，常置于－80℃冷冻。	大多数培养的标本应用含抗生素的培养基运送，以防止细菌过度繁殖和病毒的失活。许多标本应该冷藏，但不可冷冻，将标本迅速送到实验室。根据培养的病原体不同，操作程序及运送培养基不同，运送时间亦不同

* 注解：告知微生物实验室培养标本取材的部位及疑似的感染是非常重要的，这将决定所选择的培养基及其培养时间

[a]取自成人及儿童患者的标本应为 2 瓶（儿童的标本量可略少）；1 瓶用磷酸葡萄糖、大豆胰蛋白酶或其他适宜的培养基，另 1 瓶用硫胶质或其他含还原剂适用于分离专性厌氧菌的培养基。对特殊情况，例如疑似真菌感染、培养阴性的心内膜炎、分枝杆菌感染，可用不同血液采集培养系统，例如 Isolator 培养法（见表 82-1）

[b]采集：应对标本瓶隔膜及患者采取适当的消毒技术，禁止气泡进入厌氧菌培养瓶。特殊提示：血流中检测病原体是最重要的临床微生物实验。细菌和真菌的快速检测主要决定了患者的存活。细菌可能持续地（如在心内膜炎、严重的败血症、早期伤寒、布氏杆菌病）或间歇地（如在大多数其他细菌感染时细菌是在偶发的基础上进入血流）存在于血流中。大多数血培养系统是采用 2 个分别的培养瓶：1 个培养基是通风的，适合于兼性或需氧菌生长；另 1 个培养基是保持在厌氧状态。在疑似细菌/真菌持续性菌血症情况下，在开始治疗前，应采集 2～3 份标本；如果考虑为苛养微生物感染，则需要特殊的装置。对间歇性菌血症，在最初的 24 小时内应至少间隔 1 小时以上采集 2～3 份标本

[c]正常菌群包括 α-溶血性链球菌、腐生奈瑟菌、类白喉杆菌、葡萄球菌。咽喉部位常规需氧培养包括筛查及鉴别 β-溶血性链球菌及其他潜在的致病菌。虽然考虑是正常菌群，但是如果临床需要鉴别如金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌及肺炎链球菌，大多数实验室可进行。当疑似淋球菌或类白喉杆菌感染时，建议使用特殊要求的培养基

[d]（1）清洁尿标本、中段尿标本及导尿管或保留导尿管标本，≥50 000 个细菌/ml，其中分离出不超过 3 种细菌时应进行微生物鉴定。（2）无论菌落计数多少，直接导尿、膀胱造瘘及类似的尿标本应进行全程序操作（微生物鉴定及药敏实验）。（3）某些临床疾病（例如妇女急性排尿困难），离心尿标本＜50 000 个细菌/ml，应进行细菌鉴定和药敏实验

[e]带盖的注射器或其他限制接触氧气的运送装置中的抽吸物标本适合于专性厌氧菌的培养。可用各种商品化的运送装置。应避免来自皮肤、直肠、阴道及其他体表的正常菌群的污染。用于需氧菌培养的采集容器（例如干棉拭子）及不合格的标本（例如冷冻标本、吐出的痰标本，粪便、胃内容物，阴道拭子、咽拭子、鼻拭子、直肠拭子），由于不适用应丢弃

[f]一般而言，实验室采用各种不同的方法检测病毒，因此送标本前应了解各种标本的特殊实验要求

表 82-2 一些常见寄生虫病的诊断

寄生虫	地区分布	寄生虫生活阶段	诊断		
			体液或组织	血清学试验	其他试验/评述
血吸虫					
曼氏血吸虫	非洲、美洲中部及南美、西印度	虫卵、成虫	粪便	EIA、WB	直肠切片、肝活检
埃及血吸虫	非洲	虫卵、成虫	尿液	WB	肝、尿路或膀胱活检
日本血吸虫	远东	虫卵、成虫	粪便	WB	肝活检
肠道线虫					
粪类圆线虫（类圆线虫病）	热带及亚热带	幼虫	粪便、痰、十二指肠液	EIA	免疫低下者呈播散性
肠道原虫					
溶组织内阿米巴（阿米巴病）	全世界，尤其是热带	滋养体、包囊	粪便、肝脏	EIA、ID、抗原检测	超声波、肝脏 CT、PCR
贾第鞭毛虫（贾第鞭毛虫病）	全世界	滋养体、包囊	粪便	抗原检测	吞线试验

续表

寄生虫	地区分布	寄生虫生活阶段	诊断		
			体液或组织	血清学试验	其他试验/评述
大等孢子球虫	全世界	囊合子	粪便	——	抗酸试验
隐孢子虫	全世界	囊合子	粪便	抗原检测	抗酸试验、活检、PCR
血液及组织原虫					
疟原虫(疟疾)	亚热带及热带	无性生殖	血液	较少使用	PCR
果氏巴贝虫(巴贝虫病)	美国，尤其是新英格兰	无性生殖	血液	IIF	PCR
鼠弓形虫(弓形虫病)	全世界	包囊、滋养体	中枢、眼、肌肉、其他	EIA、IIF	PCR/免疫抑制者重激活

注解：WB，蛋白印迹法；CT，计算机断层扫描；EIA，酶免疫法；ID，双向免疫扩散法；IIF，间接免疫荧光法；PCR，聚合酶链式反应。可以从美国亚特兰大疾病控制与预防中心获取血清学试验的目录

寄生虫

表82-2概括了一些常见寄生虫感染的诊断。正如许多其他感染一样，寄生虫感染疾病的诊断基础是了解疾病的完整病史和流行病学史，例如旅行史、冶游史、职业等。

肠道寄生虫

大多数蠕虫和原虫随粪便排出体外。应该用清洁的厚纸盒收集粪便，记录收集的时间，并避免尿液和水的污染。粪便收集之前应避免钡剂或其他造影剂的造影检查，并且避免使用止泻剂，因为它们会改变粪便的性状及影响寄生虫的显微镜检测。由于大多数寄生虫在粪便中是周期性的排出，因此应该分别留取三天的粪便。肉眼检查包括寻找成虫或绦虫的片段。在直接湿涂片、浓集技术和固定染色技术应用之后显微镜检查才趋于完善。需采集十二指肠内容物标本来检测蓝氏贾第虫、隐孢子虫及类圆线虫的幼虫。需用透明胶带法检测蛲虫卵或牛带绦虫。

血液及组织中寄生虫

其他临床标本的检测有助于评估寄生虫对组织的侵害，如尿沉渣检查是检测血吸虫病的适当方法。检测其他体液中寄生虫的方法与粪便中的检测方法相似。湿涂片、浓集技术及固定染色技术都可应用。在姬姆萨染色的血涂片中最常可检测到的寄生虫为疟原虫、微丝蚴及非洲锥虫，但是由于微丝蚴及非洲锥虫的活体可引起显微镜下红细胞的运动，故在湿涂片上检测更加敏感。采集血标本的时间是非常重要的，如班氏线虫的微丝蚴仅在近子夜时出现于末梢血中，故其诊断率与夜现周期性有关。

抗体及抗原的检测

除直接检测技术外，抗体检测可用于对许多重要组织寄生虫感染的诊断，正如酶免疫法、荧光抗体法、聚合酶链式反应等抗原检测技术的临床应用。尽管这是有前景的诊断技术，但是可应用于临床的商品化聚合酶链式反应（PCR）检测技术只能用于有限的几种寄生虫病的诊断。

（高燕 译，魏来 校）

83 抗菌治疗

预防及治疗细菌感染的疫苗和药物的发展是21世纪在延长人类寿命、提高生活质量方面的主要贡献之一。在全世界，抗生素属于最常

见的处方药。

抗生素治疗的原则

- 如果可能，在开始治疗前留取样本以明确病原学及药敏。
- 注意当地感染特点以指导经验用药。
- 一旦病原学和感染特点已知，应更换治疗策略，选择一种最窄谱和最经济的(如果可能)治疗方案。
- 选择药物应基于药代动力学数据，不良反应及感染的位置、宿主的免疫状态，以及疗效临床试验的证据。
- 肝肾功能不全的病人注意调整剂量。
- 在处方抗生素之前，注意药物的相互作用及禁忌证。

药物作用机制

抗菌药物作用于哺乳动物所没有的独特的靶器官。

- 抑制细胞壁合成：抑制细胞壁合成的药物几乎都是杀菌剂。当这些药物存在时，细菌自溶酶(细胞壁再循环酶)对细菌自溶起作用。
- 抑制蛋白合成：典型的抑制通过影响细菌的核糖体起作用。除了氨基糖苷类，这些药物都是静止期抑菌剂。
- 抑制细菌新陈代谢：药物干扰细菌的叶酸代谢。
- 改变细胞膜的通透性。

抗生素的耐药机制

细菌可以对于某一种类的抗生素固有耐药(如专性厌氧菌对氨基糖甙类抗生素耐药)，或者通过耐药基因变异或获得新的基因而获得耐药。细菌产生耐药性的主要机制是灭活抗菌药物、改变或过度产生抗菌药物的作用靶位、获得新的对抗菌药物不敏感的靶位、降低对抗菌药物的通透性、主动从外周胞质或细菌内部外排药物。

抗菌药物的分类

β内酰胺类

机制 抑制细胞壁合成

不良反应

1. 变态反应：速发型过敏反应、药物热、血清病、斑丘疹、肾炎、溶血性贫血、白细胞缺乏症、Steven-Johnson 综合征；青霉素与头孢菌素之间的低水平交叉过敏；单酰胺菌素和其他β内酰胺类药物之间没有交叉过敏。

2. 多样性反应

a 胃肠道副作用(如腹泻、结肠炎、肝炎)。

b 头孢曲嗪在胆囊中淤积,偶尔发生胆囊炎。

c 受损血小板聚集(如抗假单孢菌青霉素)。

d 惊厥 常见于肾损害患者应用大剂量药物的情况。

抗菌谱 青霉素

• 青霉素:链球菌、肠球菌、奈瑟球菌、复杂的口腔细菌。

• 氨苄青霉素:扩大了青霉素的抗菌谱,对更多的 G^- 菌也有抗菌活性(如敏感的大肠杆菌、奇异变形杆菌、沙门菌、志贺菌和流感嗜血杆菌),对于李斯特菌及肠球菌感染,较青霉素有更强的抗菌活性。

• 耐青霉素酶青霉素(如苯唑青霉素):葡萄球菌、链球菌。

• 抗假单胞菌类青霉素(如哌拉西林):氨苄青霉素抗菌谱加上厌氧菌、铜绿假单胞菌、非肠道 G^- 杆菌(如肠杆菌属、沙雷菌属),加入β内酰胺酶抑制剂扩大了在 G^- 菌、厌氧菌及金黄色葡萄球菌方面的抗菌谱,但在染色体水平上产生β内酰胺酶的 G^- 菌仍然保持耐药。

头孢菌素 没有覆盖李斯特菌、肠球菌或耐甲氧西林葡萄球菌(MRSA)、不动杆菌或链球菌。

1. 第一代头孢菌素(如头孢唑啉):金黄色葡萄球菌、链球菌、大肠杆菌、奇异变形杆菌、肺炎克雷伯菌。

2. 第二代头孢菌素

a. 头孢氨呋肟:扩大了头孢唑啉的抗菌谱,增加了流感嗜血杆菌、奈瑟菌属。

b. 头孢替坦,甲氧噻吩头孢菌素:对于 G^- 菌和脆弱拟杆菌有较好的抗菌活性,但对于 G^+ 菌及流感嗜血杆菌抗菌活性欠佳。

3. 第三代头孢菌素:增加了对 G^- 菌的抗菌活性,对厌氧菌效果较差。

a. 头孢噻甲羧肟:对 G^+ 菌的抗菌活性较差,而对铜绿假单胞菌抗菌活性较好。

b. 头孢噻肟三嗪:对链球菌、流感嗜血杆菌、奈瑟菌属有很好的抗菌活性;对 *P. aeruginosa* 没有抗菌活性。

c. 盐酸头孢吡肟:对于肠杆菌属和沙雷菌属所产生的染色体介导的β内酰胺酶有更好的稳定性,较其他第三代头孢菌素对金黄色葡萄球菌有更好的作用。

碳烯青霉素

亚安培南、美罗培南:覆盖了除嗜麦芽窄食单胞菌、MRSA 及屎肠球菌之外的多数细菌,院内铜绿假单胞菌感染培养有 20%耐药。

Ertapenem 对肠球菌、铜绿假单胞菌及不动杆菌抗菌活性较差,此外,与其他碳烯青霉素类抗菌谱类似。

单环类抗生素 氨曲南 目前唯一可用于临床的单环类抗生素。对 G^- 需氧菌有抗菌活性。

万古霉素

抗菌机制 抑制细胞壁合成

抗菌谱 G^+ 球菌

不良反应 红人综合征(瘙痒、皮疹、头部及躯干上部红斑,可以通过减慢输液速度或降低剂量来减少其发生);静脉炎;肾毒性(轻微的、不常见);耳毒性;白细胞减少;皮疹;真性变态反应。

氨基糖甙类

抗菌机制 抑制蛋白合成

抗菌活性 G^- 需氧菌、葡萄球菌、结核分枝杆菌,与青霉素协同治疗肠球菌、葡萄球菌以及草绿色链球菌。

不良反应 这类药物安全有效的治疗范围较窄。

- 肾毒性:近端肾小管损害。一般是可恢复的,每日一次给药可以减少肾毒性的发生。
- 耳毒性:听力或前庭功能损害。有时是不可逆的。
- 神经肌肉阻断作用:罕见的呼吸抑制

大环内酯类/酮内酯类

抗菌机制 抑制蛋白合成

抗菌谱 G^+ 细菌,军团菌、支原体、弯曲杆菌、百日咳鲍特氏杆菌、衣原体。新大环内酯类:流感嗜血杆菌、分枝杆菌。

不良反应 严重的不良反应少见、胃肠道副作用如上腹部烧灼感、恶心、呕吐常见。肝毒性、耳毒性及 QT 间期延长少见,通常较轻微,且是可逆的。

林可霉素(氯林可霉素)

抗菌机制 抑制蛋白合成

抗菌谱 G^+ 厌氧菌;对 G^+ 菌的抗菌谱与大环内酯类相似。但对于敏感的葡萄球菌有更好的抗菌活性,是侵袭性产毒性 A 组链球菌的选择用药。

不良反应 胃肠道不适;腹泻、顽固性结肠炎,虽然多数抗生素可以引起上述不良反应,但氯林可霉素更为常见(第 87 章)。

氯霉素

抗菌机制 抑制蛋白质合成

抗菌谱 广泛的抗 G^+ 及 G^- 活性，但耐药率逐渐上升。

不良反应 骨髓抑制（剂量相关的、可逆的全血细胞减少或特异体质的、不可逆的再生障碍性贫血）；在早产新生儿可见灰婴综合征（新生儿缺乏代谢这种药物的能力，导致发绀、低血压，甚至死亡）。因为临床上有更加有效、安全的药物可以选择，氯霉素的应用已经明显减少。

四环素类

在多数病例中可以选择多西环素。

抗菌机制 抑制蛋白合成

抗菌谱 覆盖了 G^+ 及 G^- 病原体，包括布鲁氏菌和土拉热弗朗西斯（氏）菌、螺旋体、衣原体、放线菌、立克次体、海分枝杆菌。

不良反应

• 胃肠道反应：恶心、腐蚀性食管炎。进食可以提高耐受性，但如果药物与食物同时摄取则会影响药物吸收。

• 肝毒性：大剂量或妊娠时可以发生。

• 在小于 8 岁的儿童中有可能造成永久的牙齿色素沉着，故为禁忌证。

• 混合不良反应：皮肤光敏反应、眩晕（最常发生于应用米诺霉素预防脑膜炎时）。

磺胺类及甲氧苄氨嘧啶

抗菌机制 抑制叶酸合成

抗菌谱

• 对 G^+ 及 G^- 菌均有抗菌活性，包括流感嗜血杆菌和莫拉菌属。

• 甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲二异噁唑（TMP-SMX）联合用药，可以作为杀菌药来治疗兼性厌氧 G^- 菌及葡萄球菌。

• TMP-SMX 对引起院内感染的病原体有较好的活性（如诺卡菌、麻风分枝杆菌、弓形虫病及不动杆菌），并且对诺卡菌属、麻风分枝杆菌、弓形体和肺囊虫有抗菌活性。

不良反应

• 过敏反应：皮疹、多形性红斑、Steven-Johnson 综合征。

• 血液学反应：包括恶性粒细胞减少症、溶血性贫血（特别是 G6PD 缺乏），巨幼红细胞贫血、血小板减少。

• 肾功能不全：药物代谢产物可形成尿结晶。

• 新生儿黄疸和核黄疸。

氟喹诺酮类

抗菌机制 抑制DNA螺旋酶及异构酶活性。

抗菌谱 兼性G^-杆菌；治疗铜绿假单胞菌的最好的口服药物（环丙沙星）；抗G^+菌活性各异（例如环丙沙星活性较差，然而左氧氟沙星对肺炎球菌有较好的抗菌活性）。对分枝杆菌也有抗菌活性。

不良反应

• 恶心或腹泻、失眠、眩晕、光过敏、肌腱破裂。

• 不推荐应用于18岁以下病人，因为考虑有可能对发育中的关节软骨损害（数据来自动物实验）。

• 孕期禁用。

• 可能引起QT间期延长。

• 肝肾功能障碍。

利福平

抗菌机制 抑制核酸合成。

抗菌活性 军团菌，预防脑膜炎球菌感染，分枝杆菌，治疗G^+菌感染的联合用药。

不良反应

• 肝脏血清转氨酶水平升高。

• 使分泌物如尿液、泪液变为橘黄色。

• 间歇给药可能与流感样症状、出血、血小板减少、休克、肾功能衰竭有关。

甲硝唑

抗菌机制 活化的中间体引起细菌的DNA损害，使硝基基团减少。针对厌氧菌的独特的氧化还原反应是抗菌活性所必需的。

抗菌谱 厌氧菌，特别是G^-厌氧菌

不良反应

• 恶心、金属异味、胃痛、舌炎、外周神经病变、焦虑。在肝衰竭病人中可能出现脑病、戒酒硫样反应。

• 可能的致诱变性、致癌性，应避免应用于孕妇。

利奈唑胺

抗菌机制 抑制蛋白合成

抗菌谱 G^+菌，包括万古霉素耐药的葡萄球菌及肠球菌（包括粪肠球菌）。

不良反应 恶心、呕吐、腹泻、头痛、可逆的骨髓抑制。

链霉杀阳菌素

抗菌机制 抑制蛋白合成

抗菌活性 G^+菌，包括万古霉素耐药葡萄球菌和 *E. faecium*（对 *E. faecalis* 无抗菌活性）。

不良反应 耐受性差，静脉刺激、关节痛、肌痛、皮疹、胆红素水平上升、胃肠抑制。

呋喃妥因

抗菌机制 尿道抗菌药，抑制核酸合成。

抗菌谱 泌尿道感染的 G^- 肠道细菌；对肠球菌有抗菌活性，包括万古霉素耐药者。

莫匹罗星

抗菌机制 局部用药，抑制蛋白合成。

抗菌谱 对葡萄球菌、链球菌、鼻携带金黄色葡萄球菌的根除用药，包括 MRSA。

（于浩 译，魏来 校）

84 对旅行者的免疫预防及建议

免疫预防

疫苗是20世纪公众健康最伟大的成就之一，是一种预防感染性疾病的最经济的方法之一。

定义

- 免疫激活：给予抗原及诱导免疫防御。
- 被动免疫：通过给予外源性免疫物质来提供暂时免疫保护。
- 免疫抗原：

1. 疫苗：减毒的活的或死的病原微生物或有抗原性的蛋白的制剂。用来诱导免疫和预防疾病。

2. 类毒素：提供的某种改进的细菌毒素，无毒但保持了刺激机体产生抗毒素的能力。

3. 免疫球蛋白：来源于血清的包含抗体的蛋白，用来保持免疫缺陷者的免疫状态，或当不用进行免疫激活时进行被动免疫。

4. 抗毒素：来源于应用特定抗原进行免疫刺激后的动物的血清。用来提供对其对应毒性蛋白的被动免疫。

常规免疫

儿童及青少年的推荐免疫策略，参见图 84-1；针对成人，参见图 84-2；针对于特定状态的成人，参见图 84-3。

对旅行者的建议

旅行者应注意目的地相关的可能的健康风险。有关国家/地区特别的健康风险的信息可以从 CDC 的出版物《国际旅游健康信息》得到，也可在网上查阅：www. cdc. gov/traval。

旅行的免疫预防

旅行免疫预防有三个策略：

• 不管是否旅行的常规免疫（参见图 84-1～图 84-3）。然而，旅行者应该明确他们的常规免疫是否还在有效期内，因为特定的疾病（如白喉、破伤风、脊髓灰质炎、麻疹）在美国之外更容易感染。

• 国际规则规定进入特定地区应进行需求免疫。需求免疫之所以被推荐是因为旅行者处于日益增长的健康风险中，而这些措施可以给他们提供保护。图 84-1 列出了去往不同目的地所要求或推荐的疫苗。

预防麻疹和其他昆虫介导的疾病

在旅游时，化学预防麻疹或其他方法可能被推荐。在美国。90％的疟原虫感染者发生于从非洲或大洋洲回来或移民的人。了解目的地有助于选择特别的治疗（如：是否有氯喹耐药的恶性疟原虫的出现）以及旅行者的行为和医疗史。另外，个人的防止蚊虫叮咬的保护措施，特别是在黎明和黄昏（例如，应用含有二乙基甲苯酰胺的驱虫剂、扑灭司林浸泡过的蚊帐，以及检查睡眠处），可以防止疟疾和其他虫媒疾病（如登革热）。

预防肠道疾病

腹泻是旅行者患病的首要原因。在非洲部分地区、中南美洲及南亚发病率最高。旅行者应该只食用充分烹调的热的食物，剥皮或经过烹制的水果及蔬菜，只饮用罐装或煮沸的饮料。虽然有自我控制，腹泻仍然使得旅行计划发生改变，并且致使 20％的病例患病在床。旅行者应携带药物以自我治疗。轻至中度腹泻可以应用哌二苯丁胺及液体治疗。中至重度腹泻应给予喹诺酮类药物 3 日疗程或双倍剂量 1 次给

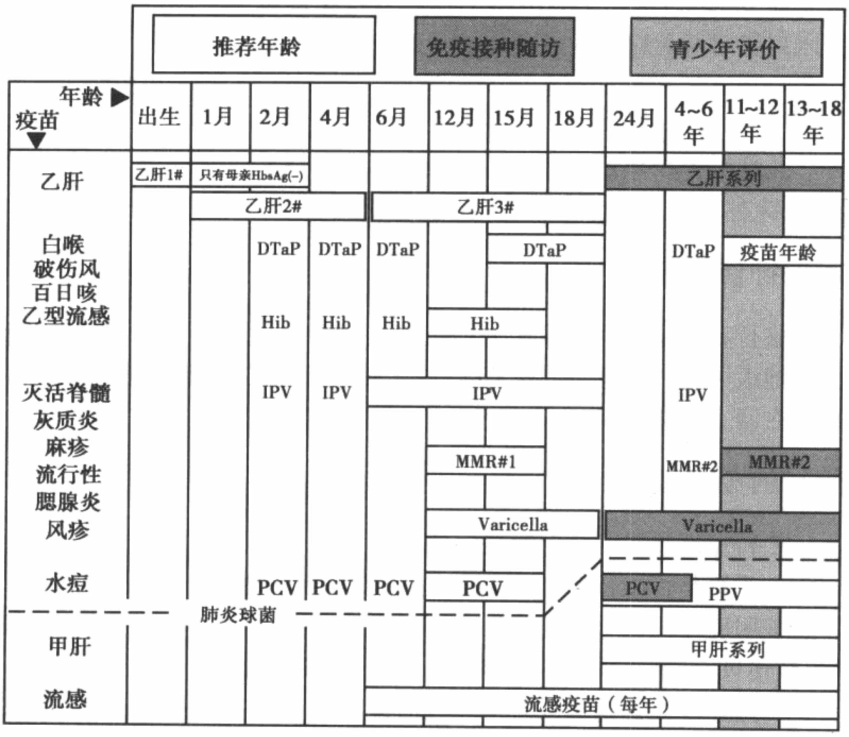


图 84-1 推荐的儿童及青少年预防免疫时间表——美国 2003 年。任何疫苗如果在推荐时间没有接种，应该在发现之后尽快选择适当时间接种。红色栏提示先前未给予的疫苗应尽快给予。乙肝表面抗原(HBsAg)阳性的母亲所生的婴儿，应在出生 12 小时内于分娩处给予乙肝疫苗(HepB)和 0.5ml 乙肝免疫球蛋白(HBIG)注射。推荐在 1～2 月龄时接种第 2 剂疫苗。最后 1 剂疫苗不应在 6 月龄之前注射。HBsAg 状态不明的母亲所生的婴儿应在出生 12 小时内接受首剂乙肝疫苗。母亲应尽快检测 HBsAg，若为阳性，应尽快给婴儿注射 HBIG。乙型流感结合疫苗的给药次数取决于哪种疫苗。PRP-OMP(PedvaxHIB 或 Com vax)推荐用 2 次：在 2 月龄及 4 月龄。白喉/破伤风/百日咳(Dtap)/(Hib)乙型流感联合疫苗不应作为首先应用的疫苗。但在应用任何乙型流感疫苗(Hib)之后，可以作为加强疫苗来使用。现在推荐≥6 月龄的婴儿若存在特定的危险因素应每年接种流感疫苗 1 次。(这些情况包括但不仅限于哮喘、心脏病、镰状细胞病、HIV 感染、糖尿病)，以及高危人群的室内工作人员；流感疫苗可以应用于其他任何有免疫预防要求的人。如若可能，应鼓励 6～23 月龄的婴幼儿应用流感疫苗，因为在这个群体中确定存在流感相关住院率上升的危险。≥12 岁的儿童在应用流感疫苗时剂量应随年龄酌情调整。≤8 岁的儿童若第 1

次应用流感疫苗应给予 2 剂，间隔至少 4 周。推荐处于特定时期和地区的儿童、青少年，以及特定的高危人群应用甲肝疫苗；甲肝疫苗可以在任何时候应用，2 剂的间隔时间应至少 6 个月。推荐所有 2～23 月龄的婴幼儿应用七价肺炎球菌联合疫苗(PCV)。PCV 同时被推荐给特定的 24～59 月龄的儿童。推荐在特定的高危人群中除联合疫苗外附加肺炎球菌多糖疫苗。进一步的信息可以通过美国国家免疫计划网(www. cdc. gov/nip)获得。MMR，麻疹/流行性腮腺炎/风疹疫苗；IPV 减毒脊髓灰质炎病毒；Td，破伤风和白喉毒素，应用于成人(节选自预防免疫顾问委员会、美国儿科学会及美国家庭医生大学的推荐意见)

疫苗▼ 年龄▶	19～49岁	50～64岁	65岁以上
破伤风、白喉Td	每10年加强1次		
流感	1剂/年，应用于由医疗或职业适应证的人群，或这些人群的密切接触者	1剂/年	
肺炎球菌、肺炎球菌多糖疫苗	1剂，应用于有医疗或其他适应证（1剂加强免疫，应用于，免疫抑制状态）		1剂，应用于未免疫的人群③ 1剂，加强免疫④
乙肝	3剂，（0、1～2、4～6月），应用于有医疗、行为、职业及其他方面适应证的人群		
甲肝	2剂，（0、6～12月），应用于有医疗、行为、职业及其他方面适应证的人群		
麻疹、流行性腮腺炎、风疹（MMR）	1剂，若MMR接种史不明；2剂，若有职业或其他方面适应证		
水痘	2剂（0，4～8周），应用于易感者		
脑膜炎双球菌多糖疫苗	1剂，应用于有医疗或其他适应证的人群		

■ 应用于本组中的全部　■ 儿童免疫　□ 应用于有医疗或暴露适应证的人群

图 84-2 推荐的成人免疫时间表——美国 2002～2003(1)破伤风和白喉(Td)，成人初始免疫为 3 剂，首 2 剂间隔至少 4 周。在第 2 剂后 6～

12个月给予第3剂。若10年前已经完成初始免疫，则只应用1剂即可。若为青少年、青年人加强，或>50岁者，已完成初始免疫及加强，则应接受1剂以上的剂量。(2)流感疫苗：适应证包括慢性心血管和肺部疾病、肺气肿、糖尿病、肾脏疾病、血红蛋白病、免疫抑制(因用药或HIV感染)、怀孕(在流感流行季节孕期第4～9个月)、健康工作者、居住于护理机构或其他长期看护机构的人群，以及那些处于高危的、有很大可能感染流感的人群。(3)肺炎球菌多糖疫苗：适应证包括慢性心血管或肺部疾病(除外肺气肿)、糖尿病、慢性肝脏疾病、慢性肾衰竭或肾病综合征、无脾、免疫抑制状态、特定的肿瘤化疗，以及长期系统地应用糖皮质激素治疗。疫苗也适用于阿拉斯加市的居民，特定的美国居民、居住于护理机构或其他长期看护机构的人群。(4)肺炎球菌多糖疫苗的再次免疫：推荐对于年龄大于5岁的再次免疫，适应证包括慢性肾衰或肾病综合征、无脾、免疫抑制、特定的肿瘤化疗，或长期系统地应用糖皮质激素治疗的人群。(5)乙肝疫苗：推荐预防免疫的适应证是血液透析病人、接受浓缩凝血因子治疗的病人、健康工作者和暴露于血液的公共安全工作者、医学教育系统的学生、静脉药物应用者、6个月内有多个性伴侣的人、近期有性传播疾病(STD)者、至STD诊所就诊者、男性同性恋者、慢性HBV感染者的性伴侣及密切生活接触者、心理疾病机构的就诊者及工作人员、行为治疗机构的居住者、去往高流行国家的国际旅行者。(6)甲肝疫苗：对于甲肝、乙肝联合疫苗，在0、1、6月应用3剂。甲肝疫苗的适应证包括凝血因子紊乱及慢性肝病患者、男性同性恋者、应用静脉或非静脉非法药物者、感染甲肝的灵长目动物或实验室甲肝病毒的研究者，以及到高流行国家旅游或工作的人。(7)麻疹、流行性腮腺炎、风疹疫苗(MMR)：麻疹组分：一般认为，出生于1957年之前的成人对麻疹有免疫力。出生于1957年之后的成人应该应用MMR疫苗至少1剂，除非有禁忌证或有先前已进行免疫的证据。第2剂推荐处于以下情况的成人：在1963～1967年接受过未明麻疹疫苗的人、在校大学生、健康机构工作者，或者计划进行国际旅行者。流行性腮腺炎组分：MMR疫苗1剂即可。风疹组分：对于接种史不详的妇女应给予MMR疫苗1剂，并建议4周内避免妊娠。应尽量明确育龄期妇女风疹免疫的状态，并根据具体情况提出建议。(8)水痘疫苗：推荐以下人群应用疫苗：所有没有明确水痘感染史及血清免疫证据的人群、健康工作者、免疫抑制者的家庭护理者、生活于高危机构的人员(儿童教师、看护人员、健康机构的居住者及工作人员)，与儿童生活在一起的青少年和成人，以及没有怀孕、但近期有怀孕计划的妇女。(9)四价脑膜炎双球菌疫苗：推荐以下人群应用疫苗：没有完成全部疫苗免疫的成人、解剖或功能性无脾者、大学新生(特别是居住于学校宿舍者)、去往非洲撒

哈拉附近的“脑膜炎地带”或去往 Hajj 的麦加的旅行者、高危人群可在 5 年内加强免疫(改编自免疫计划顾问委员会推荐的、美国妇产科医生大学、美国家庭医生大学所认可的推荐意见)

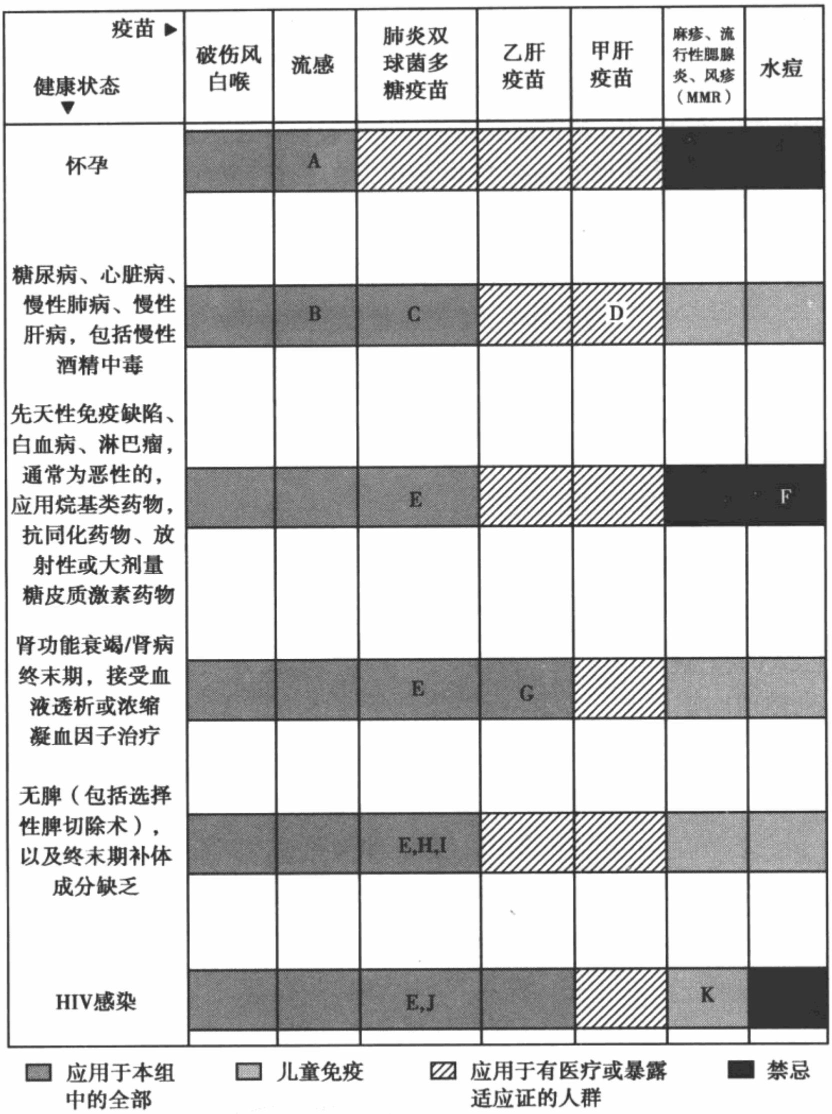


图 84-3 特殊健康状态成人的推荐预防免疫策略——美国 2002～2003 A. 如果在流感季节,孕期 4～9 个月可以接种疫苗 B. 虽然慢性肝病或酗酒不是流感疫苗的推荐适应证,但若患者≥50 岁、有其他流感疫苗适应证,或要求接种疫苗,应给予每年 1 剂流感疫苗 C. 哮喘是流感疫苗的适应证,但不是肺炎双球菌疫苗的适应证 D. 给所有慢性肝病患者接种 E. 初始疫苗接种 5 年后加强 1 次 F. 体液免疫

损害者(不是细胞免疫)可以接种疫苗【MMWR. 1999;48(RR-06)1-5】G. 血液透析病人:应用特别疫苗剂量(40g/ml 或 20g/ml 2 支)注射于同一部位。肾脏疾病病程中尽早应用疫苗免疫。每年评估乙肝表面抗体滴度,若滴度降至<10mIu/ml,建议给予加强免疫。H. 也推荐应用脑膜炎球菌疫苗　I. 对于进行择期脾切除手术的患者,疫苗免疫应选择在至少手术前2周进行　J. 当 $CD4^+$ 细胞计数最高时,应尽可能准确地作出诊断　K. 若有证据提示 HIV 感染者存在严重免疫抑制,应停止应用 MMR 或其他含有麻疹疫苗组分的疫苗【MMWR 1996;45,603-606;MMWR1992,41(RR-17),1-19】(由免疫计划顾问委员会提出,并由美国妇产科医生大学及美国家庭医生大学认可)

表 84-1　普通旅行者疫苗接种

疫　苗	基本剂量	加强间隔时间
霍乱口服(CVD103-HgR)	1剂	6月
甲肝(Havrix) 1440u/ml	2剂,间隔6～12个月,im	无要求
甲肝(VAQTA,AVAXIM,EPAXAL)	2剂,间隔6～12个月,im	无要求
甲肝、乙肝联合疫苗(Twinrix)	3剂,0、1、6～12个月或0、7、21天,并在1年时进行乙肝加强免疫1次 im	无要求,除非应用快速免疫法(在12个月时加强1次)
乙肝(EngerixB),快速免疫	3剂,在0、1、2个月时,或0、7、21天时,并在1年时加强免疫1次	12个月时加强1次
乙肝(EngerixB 或 Recombivax)标准给药	3剂,0、1、6个月,im	无要求
免疫球蛋白(甲肝预防)	1剂,im	间隔3～5个月,决定于初始剂量
日本脑炎(JEV、Biken)	3剂,间隔1周,SC	首次加强12～18个月,其后为4年

续表

疫　苗	基本剂量	加强间隔时间
脑膜炎双球菌(四价)	1 剂,SC	＞3 年(最佳加强时间尚未明确)
狂犬病(HDCV)、人用狂犬病疫苗(RVA)或纯化鸡胚细胞疫苗(PCEC)	3 剂,0、7、21 或 28 天,im	无要求(暴露除外)
伤寒 Ty21a,口服减毒活疫苗(Vivotif)	4 剂,不同天内每日 1 剂	5 年
伤寒 Vi 荚膜多糖,注射(Typhim,Vi)	1 剂,im	2 年
黄热病	1 剂,SC	10 年

药。在泰国弯曲杆菌的高喹诺酮耐药率使得阿奇霉素成为在该国家的较好的选择。应用碱式水杨酸铋预防有效率在 60%左右。喹诺酮类药物单一剂量每日 1 次给药对于旅行时间＜1 月的情况非常有效,然而,通常是不推荐预防给药的。

其他感染

旅行者还处于以下高危情况:(1)性传播疾病可以通过应用安全套避免;(2)血吸虫病可以通过不在流行区的湖泊、溪流、江河中游泳或洗澡来避免;(3)钩端螺旋体及类圆线虫感染可以通过避免赤足在外行走来避免。

孕期旅行

孕期中旅行的最安全的时期是 18～24 周。孕期国际旅行的相对禁忌证包括晚期流产史、早产、子宫颈机能不全、毒血症或当前存在的健康问题(例如糖尿病),有特别风险的地区(如需要接种活疫苗才能前去旅行的地区或多重耐药疟疾流行的地区)应该在整个孕期避免。

HIV 感染的旅行者

没有证据显示 $CD4^+$ T 细胞计数正常或＞500μL 的 HIV 血清阳性病人在旅行中有增高的风险。然而,若有 $CD4^+$ 细胞计数下降的人

在动身前应咨询旅行医学医师，特别是去往发展中国家。这些咨询应该包括关于正确应用疫苗的讨论（如：活黄热病疫苗对于HIV感染者是不推荐的）、预防用药，以及特定感染的特别风险。其他重要的内容还包括有哪几个国家常规禁止HIV阳性者进入。

旅行者返回后的几个问题

• 腹泻：旅行者的腹泻症状出现后，症状可能因为病原体（如兰伯贾第虫或*Cyclospora cayetanensis*）持续存在而持续。或者，感染后遗症如乳糖不耐受或肠激惹综合征。应用甲硝唑试验性治疗（如有便秘，加用乳糖），可能对缓解症状有帮助。

• 发热：若旅行者从疟疾流行区回来且伴有发热，则疟疾应作为首先考虑的诊断。病毒性肝炎、伤寒、细菌性肠炎、虫媒病毒感染、立克次体感染以及阿米巴肝脓肿是其他可能的诊断。

• 皮肤症状：脓皮病、晒伤、昆虫叮咬、皮肤溃疡以及皮肤囊蚴迁移症是旅行归来者最常见的皮肤疾病。

（于浩 译，魏来 校）

85 感染性心内膜炎

急性感染性心内膜炎的中毒症状较重，迅速损伤心脏的结构，经血液循环引起心外多发病灶的播散，在数周内可导致患者死亡。亚急性感染性心内膜炎慢性病程，较少引起迁移性感染，在没有合并较大的栓塞或细菌性动脉瘤破裂的情况下，病情进展相对较慢。

流行病学

老年人、静脉吸毒者及人工瓣膜置换术后的患者心内膜炎的发生率增加。瓣膜置换术后1年心内膜炎的发生率为1.5%～3%，术后5年的发生率为3%～6%。

病原学

侵入途径不同，感染性心内膜炎的致病微生物也不同。在自体心内膜炎患者，草绿色链球菌、葡萄球菌及HACEK组微生物（嗜血杆菌属、伴放线杆菌、人心杆菌、埃肯菌属、凯金氏菌）分别从口腔、皮肤及上呼吸道进入血流。牛链球菌来源于肠道，且与结肠多发息肉或结肠癌的发病有关。肠球菌来源于泌尿生殖道。院内感染所致的感染性心内膜炎病原菌多为金黄色葡萄球菌，该菌多来源于侵入性操作引起的菌血症。术后2个月内发生的人工瓣膜心内膜炎多是由于术中污染或术

后出现了菌血症的并发症，其典型的致病微生物为凝固酶阴性的葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、兼性的革兰阴性杆菌、非白喉棒状杆菌及真菌。术后1年发生的感染性心内膜炎，其致病微生物与社区获得的自体瓣膜心内膜炎的致病微生物一致。静脉吸毒者感染性心内膜炎多累及三尖瓣，致病菌多为甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌，同时他们也面临金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌及念珠菌引起左侧心脏瓣膜心内膜炎的危险。需复杂营养的致病微生物如生活力缺失的细菌、HACEK组微生物、巴尔通氏体属、伯纳特柯克斯体、布鲁氏菌及*Tropheryma whipplei*可引起血培养为阴性感染性心内膜炎。β-溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎球菌及肠球菌多引起急性感染性心内膜炎，草绿色链球菌、凝固酶阴性的葡萄球菌多引起亚急性感染性心内膜炎。

发病机制

内皮细胞受到损伤可能导致金黄色葡萄球菌等病原微生物的直接感染或导致非感染性的血小板-纤维蛋白血栓形成，在发生短暂菌血症时该血栓受到感染。赘生物是在感染部位形成的典型损伤，它由血小板、纤维蛋白、致病菌菌落及浸润的炎症细胞构成。

临床特征

感染性心内膜炎的临床症状复杂多变，且急性与亚急性的临床表现呈现连续性的变化。非特异性的临床症状包括，发热、寒战、出汗、食欲减退及肌痛、背痛。

心脏方面的临床表现

• 85%的急性心内膜炎患者可听到心脏杂音，尤其是新出现或加重的瓣膜反流性杂音。

• 30%～40%的患者通常由于瓣膜功能不全，导致心功能衰竭。

• 感染的扩散可引起瓣膜周围脓肿，瓣膜周围脓肿又可引起从主动脉根部到心室腔的瘘管或穿透心外膜引起心包炎。

• 当感染累及心脏的传导系统时可引起心脏停搏。

• 栓子栓塞冠状动脉可引起心肌梗死。

心外的临床表现

• 血行性细菌播散（例如播散到脾脏、肾脏及脑膜等）可引起心脏外组织器官的脓肿形成。

• 赘生物碎片脱落形成的动脉栓子可引起远隔部位组织器官的感染或梗死，例如肢体末端、脾脏、肾脏、肠道及大脑。这些栓子多来源于直径大于10mm的赘生物和二尖瓣瓣膜上的赘生物。经抗微生物治疗

后，栓塞的日发生率由第一周的13‰降至第三周的1.2‰。

• 40%以上患者可出现中枢神经系统的并发症，其中包括脑栓塞、无菌性或化脓性脑膜炎、细菌性动脉瘤（感染或脓毒栓子的栓塞引起动脉壁的损伤导致的局部动脉扩张）的破裂引起的脑出血、出血性梗死、癫痫发作、中毒性脑病及脑脓肿。

• 肾脏的梗死可引起腰部疼痛和血尿，多无肾功能不全。

• 免疫复合物的沉积可引起肾小球肾炎和肾功能不全。

• 外周的临床表现，例如Osler结节、指或趾甲下出血、Janeway损害及Roth斑是感染性心内膜炎非化脓性并发症，多见于病程较长的患者。由于早期的诊断和治疗目前已较少见。

累及三尖瓣的感染性心内膜炎 患者多出现发热、疲倦乏力、晕厥等临床症状，多无明显心脏杂音，但有明显的肺部临床表现如咳嗽、胸膜疼痛及肺部多发结节状浸润。

瓣周感染 多见于人工瓣膜心内膜炎，能导致瓣膜的移位、裂开，反流性杂音，心功能衰竭及心脏传导系统的断裂。

诊断

• Duke诊断标准（见表85-1）构建了一个敏感性和特异性都较好的诊断方案。2个主要诊断标准或1个主要诊断标准加3个次要诊断标准或5个次要诊断标准可作出感染性心内膜炎的确定诊断。1个主要诊断标准加1个次要标准或3个次要标准就可作出感染性心内膜炎的可能诊断。

表85-1 感染性心内膜炎的临床诊断标准（Duke诊断标准）

主要诊断标准
1. 血培养阳性
两次独立的血培养均获得感染性心内膜炎的典型致病微生物：草绿色链球菌、牛链球菌、HACEK组致病微生物、金黄色葡萄球菌
或在无原发病灶的情况下，社区获得性肠球菌感染
或持续血培养阳性，指在下列情况下找到感染性心内膜炎的致病微生物
采集的血标本间隔12小时以上；
所送检的3个标本，或所送检的4个或更多独立学标本中全部或大部阳性，且第一个与末个标本间隔至少1小时以上；
单次伯纳特柯克斯体血培养阳性或Ⅰ期IgG抗体滴度>1∶800

续表

2. 心内膜有感染的证据
超声心动图检查阳性
在心瓣膜或瓣下结构或反流血液的冲击处或在植入的人工瓣膜上有摆动的心内团块，且不能以其他解剖性变化来解释；心内脓肿；
新出现的人工瓣膜移位；
新出现的瓣膜反流性杂音（原来的反流性杂音加重或发生改变）
次要诊断标准
1. 易感因素：基础心血管病或静脉吸毒
2. 发热，体温≥38℃
3. 血管损害现象：较大的动脉栓塞、化脓性肺栓塞、细菌性动脉瘤、颅内出血、结膜出血、Janeway 损害
4. 免疫现象：肾小球肾炎、Osler 结节、Roth 斑、类风湿因子阳性
5. 微生物学证据：血培养阳性但不符合上述的主要诊断标准[a] 或急性感染的血清学证据与感染性心内膜炎的致病微生物一致

[a] 除外一下两种情况：凝固酶阴性葡萄球菌和非白喉棒状杆菌单次培养阳性，因为它们通常是培养过程中污染所致；通常不引起感染性心内膜炎的致病微生物，如革兰阴性杆菌

注：HACEK 组微生物包括：嗜血杆菌属、伴放线杆菌、人心杆菌、埃肯菌属、凯金氏菌

• 如果 48～72 小时后血培养仍为阴性，应溶解离心后额外进行 2 次或 3 次培养，实验室应通过延长培养时间或制备新鲜的培养物等措施来寻找有无需复杂营养的致病微生物感染的证据。

• 血清学检查有助于巴尔通氏体属、军团菌及伯纳特柯克斯体感染导致的感染性心内膜炎的诊断。

• 超声心动图检查用来用来确定心内膜炎的诊断，明确赘生物的大小，探测有无心内的并发症及评价心脏的功能。经胸腔超声心动图探测不到直径小于 2mm 的赘生物不足以用来评价人工瓣膜的功能和探测心内的并发症，然而，经胸腔超声心动图可用于预测率较低的心内膜炎患者（<5%），其他的感染性心内膜炎的患者需用经食道超声心动图检查。经食道超声心动图能检出 90%以上的赘生物，对于评价人工瓣膜的功能，探测脓肿、瓣膜穿孔及心脏内瘘道的形成也是最佳的。

• 其他有意义的实验室检查结果包括，贫血、中性粒细胞增多、血尿、血沉增快、类风湿因子阳性、循环免疫复合物的滴度升高及血清补体水平下降等。

Rx 治疗

抗微生物药物治疗 抗微生物药物治疗须选择杀菌剂，且疗程要长。表 85-2 列出了针对特异性致病微生物的抗微生物药物治疗方案。大多数患者在 5～7 天内退热。血培养应重复进行直到血培养为阴性，如果再次发热应重复进行血培养，治疗后 4～6 周应再次进行血培养以评价治疗的效果。如果开始抗微生物药物治疗后 7 天患者仍发热，应行其他检查明确有无瓣周脓肿或心脏外迁移性脓肿的形成。

• 急性感染性心内膜炎的患者在采集完 3 次血培养标本后即开始抗微生物药物治疗，病情相对稳定的亚急性心内膜炎患者可在作出诊断后再给予抗微生物药物治疗。应用万古霉素或氨基糖甙类药物治疗的患者应监测血清药物浓度。

• 肠球菌需要应用有破坏细胞壁作用的抗生素和氨基糖甙类药物两者的协同作用来杀灭。必须监测肠球菌是否存在对链霉素和庆大霉素的高度耐药，如果存在，氨基糖甙类药物的联合应用就不能产生协同作用，有破坏细胞壁作用的抗生素应单独应用 8～12 周。如果治疗失败或个体对通常的治疗药物耐药，建议进行手术治疗(见下文及表 85-3)。

• 葡萄球菌所致的人工瓣膜心内膜炎需要多种药物联合治疗 6～8 周。利福平的应用非常重要，因为它能附着在异物上的致病微生物发挥治疗作用。在体内另外两种药物的联合应用能防止利福平耐药的发生。再给予利福平治疗前应检测致病菌对庆大霉素的敏感性，如果存在耐药，应改用另外一种氨基糖甙类药物或氟喹诺酮类药物代替。

• 血培养阴性且未采用过抗微生物药物联合治疗的患者可应用头孢曲松和庆大霉素联合治疗。如果是人工瓣膜心内膜炎患者在这两种抗微生物药物的基础上应再加用万古霉素。

手术治疗 有表 85-3 列出的适应证的患者，应尽早考虑行手术治疗，尽管大多数适应证并不是绝对的。然而在下述两种情况下应进行急诊手术治疗，二尖瓣关闭不全的基础上并发急性主动脉反流；主动脉窦脓肿破入右侧心腔。同样，严重的瓣膜功能不全导致心功能衰竭进行性加重或得不到控制及瓣周感染的患者应及时进行手术治疗。如果病情允许的话，非出血性脑梗死的患者心脏的手术治疗应延迟 2～3 周，出血性脑梗死的患者应延迟 4 周。应当夹闭破裂的细菌性动脉瘤，同时在进行心脏手术前应积极治疗脑水肿。

表 85-2　常见感染性心内膜炎致病微生物的抗微生物治疗方案[a]

病原微生物	药物、剂量、疗程	备　注
链球菌		
青霉素敏感型[b]链球菌，牛链球菌	青霉素 G 200～300 万单位，q4h 静滴，疗程 4 周；	
	青霉素 G 200～300 万单位，q4h 静滴，联合庆大霉素[c] 1mg/kg，q4h 静滴，疗程均为 2 周；	如果病情复杂或发生氨基糖甙类药物中毒的危险性增加时，避免青霉素、庆大霉素联合应用
	头孢曲松 2g/d，单次给予，疗程 4 周；	可用于对青霉素没有急性过敏的患者
	万古霉素[d] 15mg/kg，q12h 静滴，疗程 4 周；	用于对 β 内酰胺类抗生素有急性或严重过敏反应的患者
对青霉素相对耐药[e]的链球菌	青霉素 G300 万单位，q4h 静滴，疗程 4～6 周联合庆大霉素[c] 1mg/kg，q8h 静滴，疗程 2 周；	青霉素敏感型链球菌引起的人工瓣膜心内膜炎首选，且青霉素用至 6 周

续表

病原微生物	药物、剂量、疗程	备　注
对青霉素中度耐药[f]的链球菌，需求吡哆醛的链球菌(Abiotrophia spp)	青霉素G 300～400万单位，q4h静滴，联合庆大霉素[c] 1mg/kg，q8h静滴，疗程均为4～6周；	
肠球菌[g]	青霉素G 300～400万单位，q4h静滴，联合庆大霉素[c] 1mg/kg，q8h静滴，疗程均为4～6周；	如不存在对链霉素的高水平耐药，可用7.5mg/kg，q12h静滴，代替庆大霉素
	氨苄青霉素2g，q4h静滴，联合庆大霉素[c] 1mg/kg，q8h静滴，疗程均为4～6周；	肠球菌心内膜炎禁用头孢菌素类药物或碳青酶烯类药物
	万古霉素[d] 15mg/kg，q12h静滴，联合庆大霉素[c] 1mg/kg，q8h静滴，疗程均为4～6周；	万古霉素联合庆大霉素用于青霉素过敏或对青霉素不敏感的患者

续表

病原微生物	药物、剂量、疗程	备注
葡萄球菌		
对甲氧西林敏感的自体心内膜炎	奈夫西林或苯甲异噁唑青霉素 2g，q4h 静滴，4～6 周，联合（可选择的）庆大霉素[c] 1mg/kg，q8h 静滴或肌注，3～5 天；	如对青霉素敏感，可应用青霉素 300～400 万单位，q8h 静滴
	头孢唑啉 2g，q8h 静滴，4～6 周，联合（可选择的）庆大霉素[c] 1mg/kg，q8h 静滴或肌注，3～5 天；	头孢唑啉可用于对青霉素无急性过敏反应的患者
	万古霉素[d] 15mg/kg，q12h 静滴，疗程 4～6 周；	用于对青霉素严重过敏反应或用后出现荨麻、麻疹的患者
对甲氧西林耐药的自体瓣膜心内膜炎	万古霉素[d] 15mg/kg，q12h 静滴，疗程 4～6 周；	不常规应用利福平
对甲氧西林敏感的人工瓣膜心内膜炎	奈夫西林或苯甲异噁唑青霉素 2g，q4h 静滴，4～6 周，庆大霉素[c] 1mg/kg，q8h 静滴或肌注，2 周，利福平[h] 300mg，q8h 口服，6～8 周，三者联合应用；	在起始 2 周内应用庆大霉素，在应用利福平前检测致病菌对庆大霉素的敏感性，如患者对青霉素高度过敏，可应用对甲氧西林耐药的葡萄球菌的治疗方案，如对 β 内酰胺类抗生素轻度过敏，可用头孢唑啉代替奈夫西林或苯甲异噁唑青霉素

续表

病原微生物	药物、剂量、疗程	备　注
对甲氧西林耐药的人工瓣膜心内膜炎	万古霉素[d] 15mg/kg，q12h 静滴，疗程 6～8 周，庆大霉素[c] 1mg/kg，q8h 静滴或肌注，2 周，利福平[h] 300mg，q8h 口服，6～8 周，三者联合应用；	在起始 2 周内应用庆大霉素，在应用利福平前检测致病菌对庆大霉素的敏感性
HACEK 组微生物	头孢曲松 2g/d，单次给予，疗程 4 周； 氨苄青霉素 2g，q4h 静滴，联合庆大霉素[c] 1mg/kg，q8h 静滴或肌注，疗程均为 4 周；	也可应用其他的第三代头孢菌素，剂量相当 检测致病菌对氨苄青霉素的敏感性，如致病菌产生 β 内酰胺酶，禁用氨苄青霉素

[a] 本表给予的剂量适用于肾功能正常的成年人。庆大霉素、链霉素及万古霉素必须据患者肾功能受损的程度，对剂量进行调整。通常用理想体重计算每公斤体重的剂量。（男＝50kg＋2.3kg/2.5cm，150cm 以上；女＝45.5kg＋2.3kg/2.5cm，150cm 以上）

[b] 最低抑菌浓度≤0.1μg/ml

[c] 氨基糖甙类抗生素不应每天单剂量给药，应被看作是初始治疗的一部分。20～30 分钟的静滴或肌内注射后 1 小时，庆大霉素达到峰值浓度，其峰值浓度和谷值浓度分别为 3～5μg/ml、≤1μg/ml。链霉素的血清峰值浓度（到达时间与庆大霉素相近）是 20～25μg/ml

[d] 静滴完成 1 小时万古霉素最佳血清峰值浓度为 30～45μg/ml

[e] 最低抑菌浓度＞0.1μg/ml 且＜0.5μg/ml

[f] 最低抑菌浓度≥0.1μg/ml 且＜8.0μg/ml

[g] 必须检测抗微生物药物的敏感性

[h] 利福平能降低华法林和双香豆素类抗凝药物的疗效

表 85-3 感染性心内膜炎患者手术治疗的适应证

外科手术治疗的主要指征

心瓣膜功能不全导致的中到重度心功能衰竭；

部分裂开的不稳定的人工瓣膜；

尽管进行了主要抗微生物治疗仍持续有菌血症；

缺乏有效的杀灭微生物的药物(例如真菌或布鲁氏菌感染引起的心内膜炎)；

伴有心内并发症的金黄色葡萄球菌感染引起的人工瓣膜心内膜炎；

杀灭微生物的药物治疗失败的人工瓣膜心内膜炎。

外科手术治疗的相对指征[a]

感染向瓣膜周围蔓延；

累及主动脉瓣或二尖瓣的对治疗反应较差的金黄色葡萄球菌引起的心内膜炎；

直径大于 10mm 高度活动性的赘生物,有较高的发生栓塞的危险性；

血培养阴性的自体瓣膜心内膜炎,不明原因的持续发热超过 10 天；

高度耐药的肠球菌或革兰阴性杆菌感染引起的治疗反应差或治疗失败的心内膜炎

[a] 需要考虑手术治疗;往往在合并其他并发症的情况下更需要进行手术干预

预防

美国心脏病学会公布能引起菌血症进而导致感染性心内膜炎发生的临床操作或手术(见表 85-4),据发生心内膜炎的危险程度,需要接受抗微生物药物预防性治疗的人群(见表 85-5),及预防感染性心内膜炎的抗微生物药物的应用方案(见表 85 - 6)。

表 85-4 能引起感染性心内膜炎的中或重度危险性的临床操作或手术[a]

口腔科的临床操作或手术

拔牙

牙周部位的操作,洗牙致牙龈出血

续表

植入物的放置，撕脱牙齿的重新植入
牙髓相关的器械操作或累及到牙髓的手术
抗微生物的纤维或条带牙龈以下的植入
正畸条带的植入，而不是外用的正牙托架
韧带内的注射(局麻用)
肺部的临床操作或手术
累及到粘膜的手术
用硬质支气管镜行支气管镜检查
胃肠道方面的临床操作或手术[b]
食道:静脉曲张的硬化治疗，狭窄的扩张治疗
胆道:胆汁瘀积患者行内镜逆行胆道造影，胆道手术
肠道:累及到肠粘膜的手术
泌尿生殖系统的临床操作或手术
尿道扩张，前列腺或尿道的手术
膀胱镜检查

[a] 预防是非常重要，对于有高度危险的患者，这些患者包括无论做与不做组织活检需进行支气管镜或胃肠道内窥镜检查、经阴分娩、经阴子宫切除及经食道超声检查

[b]预防性用药对有高度危险的患者是必需的，对于有中度危险的患者可选择应用(见表85-5)

表85-5 需要针对感染性心内膜炎预防性用药的心脏方面的疾病

高度危险性	中度危险性
人工心脏瓣膜置换术后	先天性心脏畸形(除外高度/低度危险性损伤)，室间隔缺损，二叶主动脉瓣畸形
有细菌感染导致心内膜炎的病史	获得性的主动脉瓣和二尖瓣功能不全
复杂的发绀性先天性心脏病，其他的手术纠正后的先天性疾患	肥厚型心疾病(非对称性室间隔肥大)
动脉导管未闭	二尖瓣脱垂伴瓣膜反流和(或)瓣叶肥厚
主动脉缩窄	
手术纠正的心内分流性疾病	

表 85-6 具有中、高度危险的成人预防感染性心内膜炎的抗微生物药物应用方案[a]

Ⅰ. 口腔、呼吸道或食道的临床操作或手术[b]

A. 标准方案

术前 1 小时阿莫西林 2.0g 口服

B. 不能口服给药者

术前 30 分钟内阿莫西林 2.0g 静滴或肌注

C. 青霉素过敏者

1. 术前 1 小时红霉素 500mg 口服
2. 术前 1 小时头孢力新[c] 或头孢羟氨苄[c] 2.0g 口服
3. 克林霉素 600mg 术前 1 小时口服或术前 30 分钟静滴

D. 青霉素过敏，且不能口服给药者

术前 30 分钟头孢唑啉[c] 1.0g 静滴或肌注

Ⅱ. 泌尿生殖道或胃肠道[d] 的临床操作或手术

A. 高度危险者

术前 30 分钟内氨苄青霉素 2.0g 静滴或肌注联合庆大霉素 1.5mg/kg(不超过 120mg)静滴或肌注，6 小时后再给予氨苄青霉素 1.0g 静滴或肌注或阿莫西林 1.0g 口服

B. 高度危险且青霉素过敏者

万古霉素 1.0 静滴，静滴持续时间 1～2 小时联合庆大霉素 1.5mg/kg(不超过 120mg)静滴或肌注，上述给药在术前 30 分钟内完成，不再次给药

C. 中度危险者

术前 1 小时阿莫西林 2.0g 口服或术前 30 分钟内氨苄青霉素 2.0g 静滴或肌注

D. 中度危险且青霉素过敏者

万古霉素 1.0 静滴，静滴持续时间 1～2 小时，给药在术前 30 分钟内完成

---

[a] 儿童剂量：对于阿莫西林、氨苄青霉素、头孢力新及头孢羟氨苄 50mg/kg 口服；头孢唑啉 25mg/kg 静滴；克林霉素 20mg/kg 口服，25mg/kg 静滴；红霉素 15mg/kg 口服；庆大霉素 1.5mg/kg 静滴或肌注及万古霉素 20mg/kg 静滴

[b] 对高度危险者(见表 85-5)在起始剂量给予后 6 小时，再给予半量

[c] 对青霉素有急性过敏反应(荨麻疹、血管神经性水肿、过敏症等)患者禁用头孢菌素类抗生素

[d] 除外食道的临床操作或手术

(宋广军 译，魏来 校)

86 腹腔内感染

正常的解剖学屏障受到破坏时，将会导致腹膜内的感染。肠道或腹内脏器中的微生物进入无菌的腹膜腔就会引起腹膜炎，如果得不到有效地治疗，就会形成脓肿。

腹膜炎

腹膜炎是一威胁到生命的疾病，常常伴有菌血症和脓毒血症。腹膜炎可分为原发性腹膜炎（无明确的细菌来源）和继发性腹膜炎（来源于腹内脏器的细菌导致的细菌污染）。

原发性（自发性）腹膜炎（PBP）

PBP最常见于肝硬化（通常由于酒精中毒所致）和腹腔积液的患者，也可见于其他的疾病（例如腹内恶性肿瘤、肝炎等）。PBP通常是由于患者患有肝病，改变了门静脉循环系统，进而损伤到肝脏的滤过除菌功能，导致细菌通过血源性途径进入腹腔积液所致。

临床特征　患者急性起病，伴有发热、腹痛及腹膜刺激征。通过检测腹水，腹水中的细菌数量＞300个中性粒细胞/μl，腹膜炎的诊断即可确立。来源于肠道的革兰阴性杆菌如大肠杆菌或革兰阳性微生物例如链球菌、肠球菌及肺炎球菌是最常见的腹膜炎的致病菌，通常可分离到单一的致病微生物。致病菌在腹水中的浓度较低，但将10ml的腹水直接注入到血培养瓶中进行培养可提高培养的阳性率。因为大多数患者存在菌血症，也应进行血培养。

Rx 治疗

经验性的抗微生物药物治疗应针对可能的致病菌，例如革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌。头孢曲松（2.0g，静滴）或派拉西林/他唑巴坦（3.375g，qid，静滴）是常用的经验性治疗方案。致病菌经培养确定后，应选用细菌敏感性抗微生物药物。治疗应持续5～14天，治疗时间的长短取决患者病情好转的程度。

预防　70%以上的PBP患者在一年内再发。氟喹诺酮类药物（如：环丙氟沙星，750mg，每周）或甲氧苄啶-磺胺甲噁唑（TMP-SMX：加倍强度的一天一片）提供了较好的预防治疗措施。然而，随着时间延长，严重的葡萄球菌或耐药菌感染的危险性增加。

继发性腹膜炎

继发性腹膜炎多是需氧菌与厌氧菌的混合感染，特别是当细菌来源于结肠时。继发性腹膜炎多是由于化学性的刺激（如胃溃疡穿孔）或细菌性的污染（如阑尾炎穿孔）。

临床特征　起始症状可能是局部的或模糊的，取决于起初受累的器官。一旦感染蔓延至腹膜腔，疼痛进行性加重，患者往往屈膝平卧，不能动，以免牵张腹膜腔的痛觉神经纤维。咳嗽或打喷嚏都可引起严重尖锐的腹部疼痛。患者多有典型的随意或不随意的前腹壁肌肉的防卫反应、触痛（通常有反跳痛）及发热。

诊断和治疗　患者有显著的中性粒细胞升高伴核左移。找到继发性腹膜炎感染的来源对于治疗至关重要。腹部叩诊仅用来排除腹部外伤患者有无腹腔内的积血。抗微生物药物的选择应针对需氧的革兰阴性杆菌和厌氧菌，例如青霉素/β内酰胺酶抑制剂的混合制剂，ICU住院的危重病患者应用亚胺培南（500mg，q6h静滴）或联合用药如氨苄青霉素、甲硝唑及环丙氟沙星三者联合应用。通常需要手术治疗。

长期进行腹膜透析患者的腹膜炎

常见的致病微生物包括：凝固酶阴性葡萄球菌（约占30%的病例）、金黄色葡萄球菌、革兰阴性杆菌及真菌如念珠菌。应取数百毫升透析液离心后作培养，为提高培养的阳性率首选用血培养瓶送检。经验性的抗微生物药物治疗应针对葡萄球菌和革兰阴性杆菌（如头孢唑啉与头孢噻甲羧肟联合应用，且给予首剂负荷量）。如甲氧西林耐药普遍存在可应用万古霉素2.0g，并在腹膜腔内保留6小时。病情严重的患者应静脉给予同样的治疗方案。如患者在48小时内病情未得到改善，应考虑拔出透析管。

腹膜腔内的脓肿

脓肿的形成在未被治疗的腹膜炎患者是作为病情的进展，同时也是宿主局限感染的防御性反应。绝大多数脓肿的感染来源于结肠。脆弱拟杆菌仅占结肠正常菌群的0.5%，但却是从腹内脓肿和血液中分离出来的最常见的厌氧菌。扫描检查有助于腹膜腔内脓肿的诊断，腹部CT检查有较高的阳性率。超声检查有助于右上腹部、肾脏周围及盆腔脓肿的诊断。铟标记的白细胞及镓可聚集到脓肿中，且肠道能吸收镓，所以可行铟扫描协助脓肿的诊断。有时需要行剖腹探查确定脓肿的诊断。

腹膜腔和腹膜后的脓肿

是指所有的腹内脓肿，患者多有发热，可定位的腹部疼痛及中性粒细胞升高。抗微生物药物治疗对引流或手术对原发病的治疗有辅助作用。针对于革兰阴性杆菌和厌氧菌的抗微生物药物治疗方案如前所述（见上文"继发性腹膜炎"）。

腹内脏器的脓肿

肝脓肿 肝脓肿占腹内脏器脓肿的一半以上，其最常见的病因为：胆道疾病（致病微生物为需氧的革兰阴性杆菌、肠球菌），其次为邻近部位感染病灶的直接蔓延（为需氧菌与厌氧菌的混合感染）和血源性播散引起（单一细菌导致的脓毒血症，致病菌通常是葡萄球菌或链球菌）。患者多有发热、食欲减退、体重减轻、恶心、呕吐等症状，但仅有50%有右上腹部的定位症状或体征，如疼痛、触痛、肝肿大及黄疸。约70%的患者出现血清碱性磷酸酶升高，中性粒细胞升高也是普遍的。约1/3的患者有菌血症。阿米巴肝脓肿并不少见，95%以上的阿米巴肝脓肿患者，阿米巴血清学检查阳性。引流仍是主要的治疗措施，但长疗程的抗微生物药物治疗也能取得较好的疗效。多发的或较大的脓肿、合并相关疾病（如胆道方面的疾病）不宜进行经皮引流。出现脓肿引流物阻塞猪尾状引流管或4～7天后对治疗仍无反应等情况时提示经皮引流失败。

脾脓肿 脾脓肿多见于感染的血源性播散（如心内膜炎患者）。约50%的患者有腹痛或脾肿大，约25%的患者有定位于左上腹部的腹痛。发热、中性粒细胞升高普遍存在。胸部X线检查可见左侧胸膜浸润或胸腔积液。脾脓肿最常见的致病菌为链球菌，其次为金黄色葡萄球菌。在有尿道疾病的患者，革兰阴性杆菌也可引起脾脓肿，在有镰状细胞性疾病的患者，沙门氏菌也可引起脾脓肿。往往在患者死后通过尸检获得诊断，脾脓肿如得不到治疗通常是非常危险的。尽管经皮引流也能取得较好的治疗效果，但大多数患者接受脾切除术治疗及抗微生物药物的辅助治疗。

肾周和肾脓肿 75%以上的肾脓肿或肾周脓肿是由于上行性感染所致，之前常患有肾盂肾炎。肾实质的脓肿可破溃到肾周。肾结石是造成肾脓肿或肾周脓肿的最重要的的危险因素，它能造成局部尿流梗阻。其他的危险因素包括，尿路结构畸形，泌尿系统手术史，创伤及糖尿病。大肠杆菌、变形杆菌（与磷酸铵镁结石有关）及克雷白杆菌是最常见的致病微生物。临床症状多为非特异性，包括腰痛、腹痛及发热。在出现下列情况时应考虑肾脓肿或肾周脓肿的诊断：肾盂肾炎患者治疗4～5天后仍持续发热；已知有肾结石的患者，尿培养获得多种病原微生物的混合菌落；在尿培养阴性的患者出现了发热与脓尿。治疗措施包括引流和针对培养获得的

病原微生物敏感的抗微生物药物治疗。通常经皮引流可获得较好的疗效。

腰大肌脓肿　腰大肌脓肿多来源于感染的血行性播散或腹部、盆腔及附近骨骼(如椎骨)等临近感染病灶的直接蔓延所致。当感染来源于血行性播散或邻近骨骼感染病灶的直接蔓延时金黄色葡萄球菌是最常见的致病菌,当感染来源于腹内邻近的感染病灶时致病菌多是混合的肠道菌群。患者多伴有发热、下腹或下背部疼痛,疼痛可累及髋部或膝关节。

(宋广军　译,魏来　校)

87　感染性腹泻

感染性腹泻位居全球最常见疾病的第二位,是发展中国家常见的重要的发病和死亡原因。发病机制为毒素和(或)病原体直接侵犯胃肠道粘膜而致病。炎症性病原体感染往往引起下消化道的急性炎症,表现少量脓血便和发热。非炎症性病原体感染多见于上消化道,临床表现为大量不含红、白细胞的稀便。

诊断思路

病史询问包括发热(尤其为侵袭性病变)、上腹痛、恶心、呕吐、粪便次数和性状、腹泻时间、最近进食情况(海产品、常易引起腹泻的食物来源,如野餐等)、旅游(地方、季节、旅途自然环境等)、冶游史和全面的医疗史(免疫功能低下、抗生素和胃酸抑制剂的使用等)。关于体格检查,尤其要注意脱水体征和提示性的腹部体征。粪便标本应进行肉眼外观(如便标本中肉眼可见粘液和血便提示有炎症)和显微镜下检查。对粪便标本可进行镜下白细胞检查,但对预示疾病价值不十分清楚;作为粪便中有无白细胞的标志性检测,乳铁蛋白检测更灵敏。另外是否需进行粪便培养和其他相应检测还应根据临床情况而定。

非炎症性腹泻

旅行者腹泻

去亚洲、非洲、中美洲、南美洲旅行的人们中,约20%～50%的旅行者会有出现突然上腹痉挛性疼痛、食欲减退和水样便的经历。发病往往开始于旅游后的3～5天内,往往与进食被污染的食物和水有关,病程一般持续1～5天,最常见原因为产肠毒素大肠杆菌(ETEC)感染。可预防性的应用碱式水杨酸铋[每30～60分钟2粒(525mg),直至8粒]。通常恰当治疗为持续补液,但如需要也可予以1～3天的氟

喹诺酮(对于儿童和去泰国旅游者予以阿奇霉素)治疗，如此可以缩短腹泻病程至24～36小时。抗动力药(如洛哌丁胺，开始4mg，随后每次稀便后加服2mg，最多24小时不超过16mg)能控制腹泻症状。

细菌性食物中毒

常暴发并可发现共同食物来源的证据。

1. 金黄色葡萄球菌：在室温下(如野餐等)食物易感染而产生肠毒素致病。潜伏期为1～6小时。发病持续时间一般小于12小时，症状包括持续腹泻、恶心、呕吐和上腹痉挛性疼痛，一般无发热。

2. 蜡样芽胞杆菌：

a. 呕吐型：临床表现如同金黄色葡萄球菌食物中毒，与污染的油炸食物有关。

b. 腹泻型：潜伏期8～16小时；腹泻、上腹痉挛性疼痛，无呕吐。

3. 产气荚膜梭状芽胞杆菌：以耐热的芽胞形式存在于未煮熟的肉类、禽肉类和豆荚中；潜伏期为8～14小时；腹泻、腹痛病程约24小时，无呕吐和发热。

霍乱

病原学　霍乱弧菌血清群分O1群(古典生物型和埃尔托Eltor生物型)和O139群。

流行病学　曾发生在印度次大陆北境的恒河三角洲和东南亚、非洲，偶尔发生在美国得克萨斯州和路易斯安那州的海岸线；通过粪便污染食物和水而传播。需吞食大量病原微生物(10^5～10^8个)才能被感染。由霍乱弧菌产生的肠毒素引起临床症状。

临床表现

• 潜伏期为24～48小时，随后出现无痛性水样便和呕吐，这些症状可以引起进展很快的重度脱水，甚至几小时内死亡。

• “米泔水样”粪便：是混有点状粘膜片的灰色混浊的液体。

诊断　粪便细菌培养应选用特殊培养基(如TCBS琼脂-硫代硫酸柠檬胆盐蔗糖琼脂肪)。

Rx 治疗

快速补充液体、电解质和基础需要，用含高钠浓度(90mmol/L)液体补充因腹泻从粪便中丢失的钠离子或乳酸盐林格液补充丢失大于10%的液体。接着可用抗生素治疗：多西环素，300mg一次；环丙沙星，单剂量不能超过1g/d；或红霉素，40mg/(kg·d)，一天分三次，治疗三天。

副溶血性弧菌(旧称致病性嗜盐菌)和非O1群霍乱弧菌

此类感染与进食海水和被污染的、未煮熟的海产品有关。潜伏期4小时到4天,随后出现水样泻、腹痛、恶心、呕吐,偶尔有发热和寒战。病程一般持续3～7天。仅需要支持治疗。对于有合并症患者(如肝病等)、肠外感染者需要予以抗生素治疗。

诺罗病毒和人相关性杯状病毒

这些病毒是引起旅行者腹泻和各年龄段病毒性胃肠炎患者的主要病原,同时可引起世界流行,寒冷季节流行较多。贝壳类生物通过过滤聚集了许多病毒成了特殊的危险因素。很少的病毒感染量就可以引起感染。因此,尽管粪口传播是主要传播方式,但空气、污染物接触、人与人间的接触也可以引起传染。

临床表现　平均潜伏期24小时(12～72小时),随后突然出现恶心、呕吐、腹泻和(或)腹痛,症状可持续。粪便为稀水样,无血、粘液和白细胞。病程一般持续12～60小时。

Rx 治疗

仅需支持治疗。

轮状病毒

大部分轮状病毒感染患者年龄均小于3～5岁,但如成人接触病原也可被感染。再感染者病情一般轻微。在感染的第一周,患者粪便内有大量病毒排出,并且传播方式有两种,粪-口传播和人-人传播。发病高峰在寒冷的秋冬季节。在发达和发展中国家,轮状病毒感染均较常见。

临床表现　潜伏期1～3天。发病突然,呕吐常先于腹泻(粪便稀水样,无血和白细胞),并且约1/3患者有发热。这些症状通常3～7天内缓解,但威胁生命的重度脱水症状较其他类型的胃肠炎更常见。

诊断　酶免疫分析法(EIAs)或病毒RNA检测技术,如PCR能检测粪便中的轮状病毒核酸。

Rx 治疗

仅需支持治疗,应避免使用抗动力药。

预防　轮状病毒疫苗新近被美国食品药品管理局(FDA)撤回,原

因可能与肠套叠有关。

贾第鞭毛虫病

蓝氏贾第鞭毛虫寄生在人和其他动物的小肠内。从周围环境中摄食蓝氏贾第鞭毛虫包囊，在小肠内脱囊并释放有鞭毛的滋养体。仅摄食10个包囊就可引起感染。传播途径为摄食被污染食物和水的粪-口途径，或粪便卫生条件较差地区的人-人传播（如日托中心、公共场所），或通过性接触传播。标准的含氯消毒剂能控制细菌但不能杀灭包囊。一些年老的新近接触者和免疫功能低下者均为高危人群，建议进行体液免疫。

临床表现

• 潜伏期5～21天。临床表现有无症状携带者（占大部分）、暴发性腹泻和吸收不良。

• 腹泻、腹痛、腹胀、嗳气、肠胀气、恶心、呕吐等，可持续一周以上。发热、粘液血便均很少见。

• 慢性病变型主要表现一些吸收不良的症状。

诊断　通过检测粪便中贾第鞭毛虫抗原可以确诊贾第鞭毛虫病和（或）多次收集新鲜粪便标本，采用悬浮浓集法检测贾第虫包囊（椭圆形4核）和滋养体（梨形，扁平的寄生虫，有2个核和4对鞭毛）确诊。

Rx 治疗

1. 甲硝唑250mg每天3次，治疗5天。
2. 喹纳克林100mg每天3次，治疗5天（仅限美国）。
3. 呋喃唑酮（用于儿童）。
4. 治疗失败：用较大剂量再次治疗达21天（如甲硝唑750mg每天3次）无效。同时应寻找存在再次感染的原因。

隐孢子虫病

隐孢子虫病是由于摄食隐孢子虫卵囊而致病，卵囊被吞食后在小肠内出胞成包囊，进入小肠细胞，最后又形成卵囊随粪便排出。密切接触者和日托中心可通过传染性卵囊而进行人与人间的传播。水源性污染传播方式较常见。常规含氯消毒剂不能杀灭卵囊。

临床表现

• 潜伏期：0～7天。

• 临床表现有无症状感染或非血性水样便，偶尔有腹痛、恶心、食欲减退、发热和（或）体重减轻，病程持续1～2周。

• 免疫功能低下者，尤其 HIV 感染患者：病变易慢性化并易引起严重脱水、体重减轻和消耗症状，同时还可以引起胆道感染。

诊断　反复多次粪便标本检查隐孢子虫卵囊（直径 4～5μm，较其他大部分寄生虫更小）。改良抗酸染色法、免疫荧光技术和酶免疫分析法可提高诊断。

℞ 治疗

目前没有好的治疗方法，但抗逆转录酶病毒药物能提高机体免疫状态，同时合用抗腹泻药和支持治疗，包括液体和电解质的补充。巴龙霉素（500～750mg 每天 4 次）部分有效。硝唑尼特被允许用于儿童的治疗。

等孢子球虫病

贝氏等孢子球虫感染是由于摄食了等孢子球虫卵囊引起，此病在热带、亚热带国家较常见。临床为急性起病，同时伴有发热、腹痛和非血性水样便。病程一般数周至数月。外周血中嗜酸性粒细胞可增高。免疫功能低下者（如 HIV 感染者）可表现为慢性病程。

诊断　改良抗酸染色法可检测粪便中大量卵囊以确诊。

℞ 治疗

增效磺胺甲基异噁唑（TMP-SMZ）有效（160/800mg 每天 4 次，治疗 10 天，随后改为每天 3 次，治疗 3 周）。乙胺嘧啶（50～75mg/d）或环丙沙星（500mg 每天 2 次）选择其一治疗一周。

圆孢子虫病

圆孢子虫可以通过水、食物（如罗勒、红莓等）传播致病。临床表现包括腹泻、流感样症状、肠胀气、嗳气等。病程自限，部分可持续 1 个月以上。

诊断　粪便中检测圆孢子虫卵囊（需要特殊要求）。

℞ 治疗

增效磺胺甲基异噁唑（TMP-SMZ）（160/800mg 每天 2 次，治疗 1 周）。也可用环丙沙星（500mg 每天 2 次，治疗 1 周）代替。

微孢子虫病

比氏肠微孢子虫和肠微孢子虫是细胞内寄生并在细胞内形成孢

子的原虫。微孢子虫可引起慢性腹泻、体质消耗、胆道感染，并(一例 intestinalis 肠微孢子虫感染病例)可在免疫功能低下者体内播散，尤其 HIV 感染者。

诊断　在组织标本中检测细胞内孢子。

治疗

无明确特效治疗。

炎症性腹泻

沙门菌病

病原学和发病机制　摄食 10^3～10^6 个沙门菌可导致沙门菌感染。胃酸减少和肠道完整性破坏时易感性增加。细菌穿透小肠粘膜，进入小肠壁集合淋巴细胞(派尔集合淋巴结)。伤寒、副伤寒杆菌存活在巨噬细胞内，然后通过淋巴系统播散全身，最后在网状内皮组织中繁殖。非伤寒沙门菌最常见引起胃肠炎，细菌侵入大肠、小肠粘膜导致大量中性粒细胞浸润。

流行病学和临床表现

1. 伤寒(副伤寒)　人是伤寒、副伤寒沙门菌的唯一宿主。由于摄食被细菌污染的水、食物而致病，在发达国家很少见。潜伏期 3～21 天，长程发热是最主要症状。另外非特异性症状包括畏寒、头痛、食欲减退、咳嗽、乏力、咽痛、头昏和肌痛。胃肠道症状不一，可既有腹泻又有便秘。约 20%～40%患者有腹痛。体检可发现皮疹(玫瑰疹)，肝脾肿大，鼻出血、相对缓脉。晚期并发症包括肠穿孔和(或)消化道出血，可能由于浸润的集合淋巴组织坏死导致。约 1%～5%患者尿、粪便中长期携带细菌，常常与胆囊或胆道和胃肠道病变有关。

2. 非伤寒沙门菌　过去二十多年，美国非伤寒沙门菌感染发病率为目前 2 倍，每年两百万患者发病，死亡达 500～2000 人。大部分病例由鼠伤寒沙门菌和肠炎沙门菌感染引起。病变来自多种宿主动物的传染。主要传播方式为被污染的食品，如鸡蛋(肠沙门菌)、家禽、未煮熟肉类、未经巴士消毒牛奶、海产品和一些新鲜产品。也可以接触宠物而感染，尤其是爬行类动物。

a. 胃肠炎　接触后 6～48 小时可出现恶心、呕吐、腹泻、腹痛和发热等症状。腹泻常常是非血性的稀便、中等量，但偶可为血便。腹泻通常是自限的，约 3～7 天内缓解。但发热通常在 72 小时后缓解。粪便

细菌培养持续阳性时间可达 4～5 周左右。

b. 肠外感染：约 5%以上患者出现菌血症，其中 5%～10%的菌血症患者可出现局部感染，尤其在血管部位（如主动脉瘤）。猪霍乱伤寒沙门菌和都柏林沙门菌是两种不常见的血清型，易引起菌血症和侵袭性感染。

由非伤寒沙门菌感染导致局部感染的发生率较低，局部感染包括脓肿、脑膜炎、肺炎、泌尿道感染和骨髓炎（尤其见于镰状红细胞病患者、血红蛋白病和预先存在的骨性疾病）。

HLA-B27 组织相容性抗原阳性患者沙门氏菌胃肠炎后可继发反应性关节炎（莱特尔综合征）。

诊断　血、粪便和其他标本的细菌培养沙门菌阳性可以确诊，如血培养非伤寒沙门菌阳性，应进行多次血培养以排除重症菌血症。

Rx 治疗

1. 伤寒：推荐方案：氟喹诺酮（如环丙沙星，500mg 口服每日 2 次）或第三代头孢菌素（如头孢曲松，1～2g/d，肌注或静滴），疗程 10～14 天。氧氟沙星可能更有效，疗程仅需 2～3 天。对于敏感菌株，氟喹诺酮类比 β-内酰胺类更有效。对于重症患者，地塞米松可能有益。

2. 非伤寒沙门菌感染：大部分患者不推荐使用抗生素。然而，婴幼儿、老年人和免疫功能低下者需用抗生素、补液和住院治疗。氟喹诺酮或第三代头孢菌素治疗剂量同伤寒，疗程直至热退（患者为免疫功能正常者）或 1～2 周（患者为免疫功能低下者）。HIV 感染患者为沙门菌感染的高危人群，在 1～2 周的静脉治疗后还应接受 4 周口服喹诺酮的治疗。复发患者应采用喹诺酮或增效磺胺甲基异噁唑（TMP-SMZ）长疗程的抑制治疗。血管内感染或心内膜炎应接受 6 周第三代头孢菌素的抗菌治疗。并发感染性动脉瘤或血管内病变需进行外科手术治疗。

弯曲菌病

病原学　在美国，弯曲菌是引起细菌性胃肠炎中最常见的细菌。大部分病例均由空肠弯曲菌感染引起。

流行病学　弯曲菌是许多肉食动物和家庭宠物胃肠道内最常见的共栖菌。在美国，由于摄食被弯曲菌污染的禽肉而发病的患者占 50%～70%。传染人类方式主要通过接触或摄食生的或未煮熟的食品或直接接触被感染动物。

临床表现

1. 胃肠炎：平均潜伏期2～4天(1～7天)。发病开始出现前驱症状：发热、头痛、肌痛和(或)全身不适。随后12～24小时内出现腹泻(粘液脓血便)、痉挛性腹痛和发热。大部分患者病程自限，但10%～20%患者病程持续1周以上并常易与炎症性肠病混淆。

2. 肠外感染：在免疫功能低下者中，其他种类弯曲菌(如胚胎弯曲菌)也可引起相似的症状或没有一个主要部位，而是长期复发性系统性病变的表现。当细菌播散多个脏器，尤其血管内，此时可能为暴发型。孕妇感染弯曲菌可引起胎儿宫内死亡。

3. 并发症

a. AIDS和免疫功能低下患者感染后病情重、病程长，易播散。

b. 局部化脓性的并发症(如胆囊炎).

c. HLA-B27表型患者可见反应性关节炎。

d. 格林-巴利综合征(20%～40%患者与弯曲菌感染有关)。

诊断 依靠对粪便、血和其他标本进行弯曲菌培养，阳性可以确诊。培养时采用特殊培养基和(或)特殊条件及技术(如在42℃环境下孵育)。

Rx 治疗

1. 补充液体和电解质。

2. 避免应用抗动力药，因为此药可能会延长有症状期，同时可能与中毒性巨结肠发生有关。

3. 抗生素治疗有益患者不到一半，但伴有发热、血便和(或)严重腹泻、病程持续1周以上或症状越来越重者显示有益。

a. 红霉素(250mg每日4次，治疗5～7天)或新的大环内酯类。

b. 环丙沙星(500mg每日2次)或其他氟喹诺酮类药物，治疗5～7天(尽管目前耐药正在增多)

志贺(氏)菌痢疾和肠出血性大肠杆菌(EHEC)感染

病原学 志贺(氏)杆菌是一种形体小、革兰阴性、无动力的杆菌，与大肠杆菌密切相关。除了较高等的灵长类，动物不是志贺杆菌的宿主。志贺杆菌可在低pH值的胃酸屏障下生存，并且仅摄食10～100个细菌就能引起感染。这些细菌主要通过粪-口传播方式在人-人间传播，偶尔通过中间媒介如食物、水、苍蝇和污染物传播。志贺杆菌易在家庭中传播而继发感染。志贺菌最常见的四种血清型分别为痢疾Ⅰ型志贺菌、福氏志贺菌、鲍氏志贺菌及宋内志贺菌(美国的大部分志贺菌

痢疾均为上述病原)。由某些大肠杆菌菌株(包括O157:H7)产生的志贺毒素和相关毒素产物在疾病的严重病变中起了重要作用。这些毒素损害内皮细胞并在志贺菌痢疾和大肠杆菌感染性疾病的微血管病变的并发症中起了重要作用,如溶血性尿毒综合征(HUS)和血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。志贺菌可引起肠粘膜上皮广泛性溃疡。

临床表现

1. 患者开始可以无症状,随后出现发热或发热伴腹泻,或病情进展出现血便和痢疾。痢疾特点:粪便量少、每天腹泻次数约10~30次,粪便可以是血便、粘液便和粘液脓血便,同时伴随重度腹痛和里急后重。

2. 如不治疗,发热可持续3~4天,腹泻可持续1~2周。

3. 并发症

a. 重症病例可发展为中毒性巨结肠、肠穿孔和死亡。

b. HUS在大肠杆菌O157:H7感染患者中较多见,但痢疾Ⅰ型志贺菌感染也可见。临床特点:少尿,标志性的红细胞压积下降,肾功能衰竭,死亡率可达5%~10%。

诊断

如粪便中含有白细胞和血细胞,细菌培养的阳性率就增高。在美国,大部分血性腹泻是由大肠杆菌O157:H7和空肠弯曲菌感染引起。

通过商品化酶免疫检测试剂盒(EIAs)检测粪便中的志贺毒素,大部分痢疾Ⅰ型志贺菌和肠出血性大肠杆菌感染患者可在3小时内被确诊。

℞ 治疗

1. 补液和支持治疗。抗动力药使用在急性腹泻期应禁忌。

2. 抗生素仅用于重症患者,在这些患者中抗生素的使用可以缩短病程和带菌期。氟喹诺酮有效(如环丙沙星,500mg每日2次,治疗3天)。在美国,增效磺胺甲基异噁唑(160/800mg每日2次,治疗3~5天)与氨苄西林(非阿莫西林)仍被用于家庭内继发病例的治疗,目前阿奇霉素(单剂量1g)对成人有效。对于EHEC患者,目前抗生素治疗有争论,认为有可能导致病情加剧。

耶尔森菌病

病原学 小肠结肠炎耶尔森菌和假结核耶尔森菌是无动力革兰阴性杆菌,可引起小肠炎或小肠结肠炎,此为自限性腹泻,病程持续平均

约2周左右(尤其多见于小肠结肠炎耶尔森菌感染)。另外肠系膜淋巴结炎和末端回肠炎与急性阑尾炎很相似(多见于假结核耶尔森菌感染)。在一些如慢性肝病、恶性肿瘤、糖尿病和其他一些伴有基础疾病的患者,耶尔森菌感染后可出现败血症和迁徙性局部感染。HLA-B27阳性患者反应性关节炎与此感染有关。

诊断 此杆菌存在粪便中几乎可达1月左右;细菌培养需特殊条件。

Rx 治疗

耶尔森菌感染性腹泻不推荐应用抗生素;主张支持治疗。

阿米巴病

阿米巴病是由溶组织内阿米巴感染引起,居世界寄生虫病死亡的第三位。在发展中国家和旅行者、新近移民者、同性恋者、发达国家的集体居住者中发病率较高。由于摄食被排泄物污染的水、食物或手上的包囊而感染。有动力的滋养体从小肠内的包囊中被释放出来并在大肠中引起感染。滋养体可以从粪便中排出(在阿米巴痢疾急性期)或被包在囊内。排出的包囊在潮湿环境中可存活数周。

临床表现

• 无症状感染:占90%

• 结肠炎:摄食感染性包囊后2~6周,10%患者可发生结肠炎,症状表现为下腹痛、轻度腹泻、不适、体重减轻、弥漫性下腹和背部疼痛。进展为阿米巴痢疾样腹泻时可出现10~12次左右的粘液血便,量少。少于40%的患者可出现发热。中毒性巨结肠是一种少见的并发症。使用糖皮质激素可加重病情恶化。慢性肠阿米巴病易与炎症性肠病混淆。

• 肠道外感染:肝脓肿是最常见的肠外感染类型;滋养体通过门脉系统侵入静脉到达肝脏。大部分患者有发热和右上腹疼痛,并且疼痛放射至肩部,肝区有触痛点,右侧胸膜可有液体渗出。少于1/3患者有急性腹泻。脓肿也可以发生在其他部位(如肺、脑等)。

诊断 钡剂可以很快杀死滋养体。至少应进行3次新鲜粪便标本的阿米巴包囊和滋养体的检查。乙状结肠镜下对肠道溃疡(常为烧瓶型)活检检查可以帮助诊断,但有肠穿孔风险。阿米巴结肠炎、阿米巴瘤和阿米巴肝脓肿患者中,90%以上患者血清学检查(ELISA和琼脂凝胶电泳)阳性。当急性期症状缓解后6~12个月内血清学检查可转阴性。肝脏超声检查可帮助肝脓肿的诊断。

℞ 治疗

双碘喹啉(Iodoquinol)(650mg 每日 3 次,治疗 20 天)和巴龙霉素(Paromomycin)(500mg 每日 3 次,治疗 10 天)均属巴比妥类药物,能清除阿米巴肠炎、阿米巴肝脓肿和无症状携带患者体内的阿米巴包囊。组织抗阿米巴药包括硝基咪唑化合物(如甲硝唑,750mg 口服或静滴每日 3 次,治疗 5～10 天),并且对于治疗肠阿米巴病和阿米巴肝脓肿时还需合用巴比妥类药物。其他硝基咪唑类(如替硝唑、奥硝唑)在美国未被应用。一份 90%以上阿米巴肝脓肿患者 72 小时内的临床治疗效果提示,对阿米巴肝脓肿穿刺引流通常不能加速疾病愈合。穿刺引流指征包括:需要排除化脓性的脓肿;抗阿米巴治疗 3～5 天后反应较差者;处于肝脓肿破裂危险时;为防止左肝脓肿破裂入心包。

艰难梭菌相关性腹泻(CDAD)

CDAD 是一种腹泻性疾病,大部分在院内被诊断。此病几乎特征性的与抗生素的应用有关。实际上所有抗生素应用均可能有 CDAD 的风险。艰难梭菌寄居在肠道后,其芽胞不断生长繁殖,并且分泌毒素 A(一种肠毒素)和毒素 B(细胞毒素),引起腹泻和伪膜性肠炎。其孢子可以数月长期存活在医院周围环境物体的表面和医院内未经正规手消毒人员的手上。

临床表现 腹泻是主要的临床表现,每天腹泻频率可高达 20 次,粪便通常为软便或稀水便,无血便,同时伴有特殊气味。另外,发热、腹痛和白细胞增多常见。对于无法解释白细胞增多,尤其伴有肠动力减弱表现患者,应进行 CDAD 的评估。CDAD 可以发展为暴发和中毒性巨结肠或肠梗阻。当怀疑有肠穿孔或病变经内科处理效果不佳时常应采取外科手术切除。这种情况下外科死亡率将超过 50%。

诊断 假如临床怀疑 CDAD,需要进行粪便检查以确诊。粪便中产毒素的艰难梭菌培养是最敏感的;毒素检测具有特异性。然而,检测至少需要 48 小时。酶免疫分析法和乳胶凝集试验检测毒素 A 或毒素 A、B 与细菌培养或细胞培养细胞毒素检测法相比,敏感性和特异性均较低,但更快捷。

℞ 治疗

假如可能应尽量停用刺激性的抗生素。除杆菌肽疗效稍差些,其他一些不同抗生素处理方案临床疗效基本相似。推荐用甲硝唑(250～500mg 每日 3 次,治疗 10 天),既有效又经济。口服治疗更合适,因

为当腹泻减轻或有麻痹性肠梗阻表现时，静脉方式治疗效果较口服稍差。口服万古霉素有效。但价格贵，而且易增加耐万古霉素肠球菌的发生率。为预防院内更多CDAD病例的发生，需要制订控制感染和限制抗生素不合理应用的策略。资料显示有15%～25%病例可复发，并对这些病例需立即予以同样疗程的甲硝唑治疗。其他方法已描述，但是对于那些持续腹泻的病例，万古霉素(125mg每日4次)和利福平(300mg每日2次)联合治疗10天是更好的选择。

(陈美芳 译，魏来 校)

88 性传播疾病和生殖道感染

一般临床路径

• 评价危险因素并获得基本人口统计学数据；

• 评价特殊症状和体征，并进行确诊实验；

• 早期的对症治疗应涵盖最可能的病因；

• 预防和控制(4"C")：传播(contact)途径，治疗的依从性(compliance)，降低危险性的忠告(counseling)以及避孕套(condom)的推广和使用。

特殊综合征

男性尿道炎

病因及流行病学

• 多数病例是由奈瑟淋球菌或沙眼衣原体所致。目前非淋球菌性尿道炎(NGU)的发病率逐渐增高。异性恋男性所患NGU，超过1/3是由衣原体感染所致。

• 其他致病病原体包括：解脲脲原体、阴道毛滴虫、单纯疱疹病毒(HSV)和生殖支原体。

临床考虑

• 患者通常描述挤压尿道时会排出粘液脓性尿道分泌物。

• 除外局部并发症(如附睾炎)和系统性并发症(如播散性淋球菌感染)。

• 将患者尿道分泌物做革兰染色涂片，可发现每个1000倍视野中中性粒细胞≥5个，寻找有无革兰染色阴性的双球菌(诊断奈瑟淋球菌感染)。也可以取患者清晨第一次尿的首段20～30ml，进行离心沉淀

后行革兰染色。

• 检测奈瑟淋球菌和沙眼衣原体感染(培养或核酸扩增试验检测；见后特殊病原体章节)。

Rx 治疗

治疗淋病性尿道炎(除非已排除)：头孢克肟 400mg 口服一次或头孢曲松 125mg 肌注一次或氟喹诺酮如环丙沙星 500mg 口服一次，治疗衣原体感染：阿奇霉素 1g 口服一次或多西霉素 100mg，每天两次共 7 天。

对于复发的处理：对于再次暴露、再次治疗的患者及其性伴。如果患者没有再次暴露，排除阴道滴虫(留取清晨第一段尿或排尿前取尿道拭子做培养或核酸扩增检测)或耐强力霉素的支原体感染，考虑甲硝唑或阿奇霉素治疗。

附睾炎

病因学

• 性活跃年轻男性的附睾炎最常见的病因是沙眼衣原体以及奈瑟淋球菌，且常与尿道炎有关。

• 年龄较大者或接受尿道器械操作之后发生的附睾炎，考虑为尿道来源病因。

• 有肛交行为的男性，考虑大肠杆菌感染。

临床考虑

• 通常为单侧睾丸急性疼痛，阴囊内肿胀、压痛及发热。

• 除外睾丸扭转，肿瘤或外伤。

• 若治疗后症状仍持续存在，考虑睾丸肿瘤的可能。

Rx 治疗

• 头孢曲松 250mg 肌注一次，继以强力霉素 100mg，bid 口服 10 天。

• 还可选用：氧氟沙星 300mg，bid 口服 10 天或左氧氟沙星每日口服 500mg，共 10 天。

女性尿道炎及尿道综合征

病因学

沙眼衣原体、奈瑟淋球菌，偶尔可由单纯疱疹病毒(HSV)引起。

临床考虑

• 内源性多于外源性排尿困难(后者见于外阴阴道炎)。

• 与细菌性膀胱炎不同,该病通常没有尿频或尿急。

• 脓尿且尿培养尿路病原体<100/ml,则提示尿路综合征而不是膀胱炎。

• 取清晨第一段尿10ml做培养或核酸扩增检测,检查奈瑟淋球菌或沙眼衣原体感染。

Rx 治疗

见“男性尿道炎”。

外阴阴道感染(见表88-1)

• 异常阴道分泌物的报告提示可能有阴道病或滴虫病。

• 生殖器疱疹可以引起外阴瘙痒、烧灼感、激惹、皮损以及外源性的排尿困难、痛性性交困难,诊断时必须考虑到。

• 外阴阴道感染被认为与获得性HIV感染的危险增加有关。

• 孕早期的阴道滴虫病和细菌性阴道病与早产相关。

• 外阴阴道念珠菌病在患有系统性疾病(如糖尿病、HIV疾病)的女性患者中更为常见。

• 新型DNA探针技术(Affirm试验)可以检测阴道毛滴虫、白色念珠菌以及逐渐增多的加特纳阴道杆菌。

粘液脓性宫颈炎

• 柱状上皮和子宫颈内膜上皮下的炎症。

• 女性患者其性伴侣患有无症状的男性尿道炎。

• 主要病因:奈瑟淋球菌、沙眼衣原体以及生殖器支原体,有许多病例是特发性的。

• 子宫颈口发现的黄色粘液脓性分泌物,宫颈粘液革兰染色每个1000倍视野中可发现≥20个多形核白细胞。

• HSV所致的宫颈炎可导致宫颈外口的溃疡性皮损。

• 在宫颈内膜粘液中检查细胞内革兰阴性双球菌对淋病的诊断有很高的特异性,但敏感性<50%。

Rx 治疗

同上“男性尿道炎”。

表 88-1　阴道感染的诊断性特征和治疗

特　征	正常阴道检查	外阴阴道念珠菌病	阴道滴虫病	细菌性阴道病
病原学	无感染；主要为乳酸杆菌	白色念珠菌	阴道滴虫	相关的加特纳阴道杆菌，不同的厌氧菌和支原体
典型症状	无	外阴瘙痒和(或)激惹	大量脓性分泌物；外阴瘙痒	恶臭，分泌物轻度增多
分泌物量	各种各样，通常很少	很少	通常很大量	中等量
颜色[a]	透明或白色	白色	白色或黄色	白色或灰色
粘度	不均一，絮状	块状；粘块	均质	均质，粘度低，均匀覆盖于阴道壁
外阴或阴道上皮炎症	无	阴道上皮及阴道口红斑，通常外阴皮炎	阴道和外阴上皮红斑；阴道炎斑	无
阴道液的 PH 值[b]	通常≤4.5	通常≤4.5	通常≥5.0	通常>4.5
加入 10% KOH 后的氨味	无	无	可能有	有

续表

特　征	正常阴道检查	外阴阴道念珠菌病	阴道滴虫病	细菌性阴道病
显微镜检查[c]	正常上皮细胞；乳酸杆菌为主	白细胞，上皮细胞；80%的白色念珠菌培养阳性的有症状患者中可见菌丝或假菌丝	白细胞，80%～90%有症状的患者可见运动的滴虫，无症状者较少	线索细胞；白细胞很少；无厌氧菌或稍多于正常菌群，革兰染色中几乎总是有加特纳阴道杆菌
一般治疗	不需要	咪唑类软膏、片剂或栓剂——如咪康唑 100mg 阴道置入，或克霉唑 100mg 阴道片剂；氟康唑 150mg 顿服，每日一次共 7 天	甲硝唑 2g 顿服，或甲硝唑 500mg 每天 2 次共 7 天	甲硝唑 500mg 每天 2 次共 7 天，克林霉素，2%软膏阴道内用药每晚一次共 7 天，甲硝唑凝胶，0.75%阴道内用药，每天两次共 5 天，甲硝唑 2g 顿服[d]
对性伴的一般治疗	不需要	不需要；若查及阴茎念珠菌皮炎，予以局部治疗	进行性传播疾病的检查；甲硝唑 2g 顿服	进行性传播疾病的坚持；若正常则无需治疗

[a] 检查分泌物颜色最好以白色拭子为背景

[b] 如果有血则 PH 值检查是无效的

[c] 为了检测真菌成分，阴道分泌物先以 10%KOH 处理后再进行镜检；检查其他特征时需与生理盐水 1∶1 混合。革兰染色对检查酵母和假菌丝以及区分细菌性阴道病常见的正常菌群是非常好的方法，但敏感性不如用盐水处理标本检查滴虫性阴道炎

[d] 甲硝唑单次给药法效果不如 7 天给药法效果好

盆腔感染性疾病(PID)

定义

盆腔感染性疾病通常指经由宫颈或阴道上行至子宫内膜和(或)输卵管或以上的感染,可导致腹膜炎、肝周炎或盆腔脓肿。

病因学

奈瑟淋球菌、沙眼衣原体、生殖器支原体以及其他阴部支原体属、厌氧菌以及兼性细菌如肠杆菌属以及B族链球菌。

流行病学

• 美国每年有超过200 000患者,2002年有66 000患者因该病住院治疗。

• 危险因素包括:宫颈炎、细菌性阴道病、阴道冲洗、月经、宫内节育器(IUD)的应用。口服避孕药则可使患病风险降低。

• 奈瑟淋球菌所致的盆腔炎通常比沙眼衣原体起病急。

临床特征

1. 子宫内膜炎:疼痛及阴道出血;下腹、附件以及宫颈举痛,通常不很严重,除非是PID的唯一症状。

2. 输卵管炎:双侧下腹以及盆腔疼痛,恶心、呕吐并进展至腹膜症状。

a. 宫颈炎伴粘液脓性分泌物;检查时有宫颈举痛以及子宫、附件压痛或肿胀;

b. 发热(1/3病例)、血沉(ESR)(75%)升高、外周血白细胞计数增高(60%)。

3. 肝周炎及阑尾周围炎:

a. Fitz-Hugh-Curtis综合征:肝周炎与输卵管炎相关,可见于3%~10%的PID患者,最常由衣原体引起,也可由奈瑟淋球菌引起。通常有右侧或双侧下腹痛,偶尔有肝脏摩擦音。

b. PID患者中5%患阑尾周围炎,通常由淋球菌或支原体引起。

诊断

• PID预测:盆腔疼痛、压痛,宫颈粘膜分泌物中嗜中性粒细胞(PMNs)增多,月经来潮,近期异常的月经史,40%女性月经会提前或痛经,有宫内节育器(IUD),或曾与男性尿道炎患者性交。

• 若怀疑输卵管卵巢脓肿或盆腔脓肿,须行超声或MRI检查。

• β-HCG检查是否怀孕。

• 单侧疼痛或盆腔包块都是腹腔镜检查的适应证,不典型的临床表现或对治疗反应较差。

• 宫颈内膜涂片应用革兰染色检查嗜中性粒细胞;核酸扩增试验

检查奈瑟淋球菌以及沙眼衣原体;需氧菌及厌氧菌培养。

℞ 治疗

1. 肠内药物

a. 头孢替坦(2g 静注 q12h)或头孢西丁(2g 静注 q6h)联合强力霉素(100mg 静注或口服 q12h),用药至患者病情好转后 48h;继续给予强力霉素口服完成 14 日的疗程。

b. 另外可用克林霉素(900mg 静注 q8h)联合庆大霉素(2.0mg/kg 静注或肌注,继以 1.5mg/kg,q8h)用药至患者病情好转后 48h;此后继续给予强力霉素(100mg,bid)口服或克林霉素(450mg,qid)完成 14 日的疗程。氨基糖苷类抗生素一日剂量也可替换使用。

2. 门诊患者治疗

a. 氧氟沙星(400mg 口服 bid 连续 14 天)或左氧氟沙星(500mg 口服一天一次连续 14 天)联合甲硝唑(500mg 口服 bid 连续 14 天);

b. 头孢曲松(250mg 肌注一次)联合强力霉素(100mg 口服 bid)以及甲硝唑(500mg 口服 bid)连续 14 天。

3. 以下情况考虑住院治疗:诊断不明确;可疑盆腔脓肿;病情严重或恶心、呕吐不能接受门诊治疗;有 HIV 感染;可能不能随诊或门诊治疗无效。

4. 72 小时后评价治疗的反应。

预后 晚期后遗症包括不孕(一次 PID 发作后不孕危险为 11%,两次发作为 23%,三次或以上为 54%)、异位妊娠(风险增加 7 倍)、慢性盆腔疼痛(子宫切除危险增加 8 倍)和复发性输卵管炎。

预防 对年轻女性进行衣原体筛查是降低 PID 发病率的一个有效手段。

生殖器溃疡性损害

• 在美国该病最常见的病因是生殖器疱疹、梅毒性溃疡以及软下疳。

• 所有出现生殖器溃疡的患者,均应接受梅毒血清学试验检查。

临床表现,评价以及治疗(见下文“特殊病原体”)

在得到所有检查结果前立即给予治疗一般是恰当的,此举可以提高应答,减少传播,同时注意那些可能不会回来随诊的患者。

直肠炎、直肠结肠炎、小肠结肠炎以及小肠炎

定义

• 直肠炎：局限于直肠粘膜的炎症，由经典的性传播疾病病原体直接感染直肠粘膜所致，常出现疼痛、粘液脓性分泌物或里急后重以及便秘。

• 性交过程中通过口交或肛交摄入经典的肠内病原体可引起以下综合征，并伴有腹泻：(1)直肠结肠炎：炎症由直肠扩散至结肠；(2)小肠结肠炎：小肠与大肠同时受累；(3)小肠炎：炎症仅累及小肠。

病因学及流行病学

• 奈瑟淋球菌、HSV 以及沙眼衣原体是直肠炎的主要病因，一般症状很少或无症状。

• HSV 引起的直肠炎和沙眼衣原体中能引起性病性淋巴肉芽肿(LGV)的血清型所致的直肠结肠炎常可导致严重的疼痛、发热以及全身症状。原发性 HSV 所致直肠炎也会出现骶神经根受累，导致尿潴留、肛门括约肌功能失调。

• 性病性淋巴肉芽肿(LGV)和梅毒时会出现肉芽肿以及炎症。

• 肠兰伯鞭毛虫是男性同性恋者小肠炎的常见病因。

• 性传播性直肠结肠炎通常由弯曲杆菌和志贺菌属所致。

Rx 治疗

1. 采用肛门镜检查粘膜并获取诊断样本。

2. 若为淋病或衣原体感染，予头孢曲松 125mg 肌注一次继以强力霉素 100mg，bid 7 天；若为梅毒或疱疹，则给予相应治疗。

特殊病原体

淋病

病因学

革兰阴性非芽孢不动菌，成对生长，形状似咖啡豆。

流行病学

• 报道称 2002 年美国有 362 000 例淋病患者；而实际患病人数应该更高。

• 美国的发病率为 120/100 000——居工业国家之首。

• 75%的患者年龄处于 20～24 岁；15～19 岁性活跃女性以及美籍非洲人发病危险性最高。

• 性接触传播。单次无防护性接触传播的危险可达 40%～60%；为患病性伴口交的女性患病率为 20%；淋病患者感染 HIV 的机会将增加。

• 耐药株非常普遍。青霉素、阿莫西林以及四环素已经不再是治

疗该病的有效药物，三代头孢类抗生素仍然有效，氟喹诺酮也对该病有效，但其耐药性正在增加，特别是在东南亚地区、美国西海岸部分地区以及夏威夷。

临床综合征

1. 尿道炎（见上） 潜伏期 2～7 天。不常见的并发症包括：附睾炎、前列腺炎、阴茎水肿、脓肿或瘘，精索静脉曲张以及未受割礼的男性的龟头炎。

2. 宫颈炎（见上） 潜伏期 10 天以内。高达 40%生殖器淋球菌感染患者合并奈瑟淋球菌以及沙眼衣原体感染。

3. 肛门直肠淋病 通过女性宫颈分泌物传播；直肠单独感染很少见，偶可导致有症状的直肠炎；在 AIDS 盛行时期，该病在男性同性恋中的发病率逐渐降低，尽管近年有复发趋势；男性同性恋人群中的菌株对抗生素有更强的耐药性。

4. 咽部淋病 妊娠期间因性交方式的改变，患病风险增加。多数病例可以自愈。若咽部淋病出现症状，则比生殖器淋病更难治愈。该病需要进行持续的培养。

5. 眼部淋病 通常为自身接种引起；临床表现有眼睑水肿、充血、球结膜水肿以及大量的脓性分泌物，偶尔引起角膜溃疡、穿孔。该病需要注意除外有无生殖器感染。

6. 妊娠期淋病 输卵管炎和盆腔感染性疾病发生于孕早期，可导致流产。需要注意除外其他性传播疾病。孕晚期患病可导致破膜延迟、早产、绒毛膜羊膜炎、脐带炎以及婴儿败血症围产期病痛和死亡。新生儿淋病最常见的形式为新生儿眼炎，可用 1%的硝酸银滴眼液预防，但对治疗无效，治疗需要系统应用抗生素。

7. 淋病性关节炎和播散性淋球菌感染（DGI）。

a. 播散性淋球菌感染菌株能抵抗人类血清的杀菌作用，通常不会引起生殖器局部的炎症。

b. 高达 13%的播散性淋球菌感染患者存在补体缺陷。

c. 月经是播散性淋球菌感染 DGI 发生的一个危险因素；2/3 的播散性淋球菌感染发生在女性。

d. 菌血症期的临床表现通常不明显，可发展至关节炎。

e. 关节炎通常表现为腱鞘炎连接的关节疼痛、皮肤损害以及多关节痛，通常包括膝、肘以及远端关节。75%的患者出现皮肤损害，包括丘疹和脓疱，且常会出血。化脓性关节炎常累及一个或两个关节，最常见为膝关节、腕关节、踝关节以及肘关节。

实验室诊断

- 收集男性患者尿道分泌物，用聚酯纤维或人造丝拭子收集标本，

检测细胞内的革兰阴性球菌。

• 可将标本接种于 Thayer-Martin 培养基或其他淋球菌选择性培养基进行培养。标本需立即处理，或在接种前置于烛焰熄灭罐内，长时间保存可采用特殊运输设备或有二氧化碳生成配套系统的培养基。

• 单次宫颈分泌物培养的敏感性为 80%～90%。

• DNA 探针技术中，采用杂交了的特异性淋球菌 16S 核糖体 RNA 作为探针，有很好的敏感性，特别是对高危男性，但无法提供敏感性信息。

Rx 治疗

见表 88-2。

表 88-2 淋球菌感染的推荐治疗：2002 年疾病预防控制中心指南

诊 断	治 疗 方 法
无合并症的宫颈、尿道、咽部或直肠淋球菌感染[a]	
一线治疗	头孢曲松 125mg 单次肌注或 环丙沙星 500mg 单次口服[b] 或 氧氟沙星 400mg 单次口服[b] 或 左氧氟沙星 250mg 单次口服[b] 或 头孢克肟 400mg 单次口服[c] 不能排除沙眼衣原体感染则加上： 阿奇霉素 1g 单次口服或 强力霉素 100mg 口服每日 2 次共 7 日
备选的治疗方法	大观霉素 2g 单次肌注或 头孢唑肟 500mg 单次肌注或 头孢噻肟 500mg 单次肌注或 头孢替坦 1g 单次肌注加丙磺舒 1g 单次口服或 头孢西丁 2g 单次肌注加丙磺舒 1g 单次口服
附睾炎	见正文及 115 章
盆腔感染性疾病	见正文及 115 章
成人淋球菌感染性结合膜炎	头孢曲松 1g 单次肌注[d]
新生儿眼炎[e]	头孢曲松 20～50mg 单次静注，不超过 125mg

续表

诊断	治疗方法
播散性淋球菌感染[f]	
初次治疗[g]	
患者可耐受β内酰胺类药物	头孢曲松，推荐1g每24小时肌注或静注一次或
	头孢噻肟1g每8小时静注一次或 头孢唑肟1g每8小时静注一次
患者对β内酰胺类药物过敏	环丙沙星500mg静注每12小时一次[b]或 氧氟沙星400mg静注每12小时一次[b]或 左氧氟沙星500mg静注每24小时一次[b]或 大观霉素2g每12小时肌注一次
后续治疗	环丙沙星500mg口服bid[b]或 氧氟沙星400mg口服bid[b]或 左氧氟沙星500mg口服Qd[b]或 头孢克肟400mg口服bid[c]
脑膜炎或心内膜炎	见128章[h]

[a] 采用推荐疗法真正无效的很少见，这种情况下应进一步作再感染的评价或考虑其他诊断。若喹诺酮类药物治疗无效，则在条件允许的情况下对分离株做耐药性试验

[b] 喹诺酮类药物不可用于亚洲、太平洋地区、夏威夷以及加利福尼亚地区的感染患者，且也不建议用于治疗耐喹诺酮类奈瑟淋球菌（QRNG）发生率超过1%地区的感染患者，或报道称QRNG菌株呈上升趋势的地区

[c] 头孢克肟是推荐治疗无并发症的淋球菌感染的一线药物，或用于播散性淋球菌感染的后续治疗，目前在美国不可得

[d] 加上立即用盐水冲洗患眼

[e] 预防性治疗在128章中讨论

[f] 如果诊断不明确，存在伴有渗出的多关节炎症状，或者患者的依从性不能保证，均需要住院治疗

[g] 所有的初次治疗都应持续到临床改善开始后的24～48小时，此时可将治疗改成后续治疗以完成一周的抗生素治疗

[h] 推荐住院治疗以除外可疑的脑膜炎和心内膜炎

沙眼衣原体感染

病因学

- 是一类衣原体目的细胞内细菌。

• 血清 D～K 亚型与性传播疾病有关。血清 L1、L2 和 L3 亚型可导致性病性淋巴肉芽肿(LGV),LGV 株通常很独特,它们有不同寻常的侵袭力,在淋巴组织中产生病灶,在细胞培养和巨噬细胞中更易生长。

流行病学

• 是美国最常见的性传播疾病,每年约有 400 万人患病。

• 沙眼衣原体感染的临床疾病谱与淋球菌感染相似。

• 无症状或症状轻微的衣原体感染更为常见,但衣原体感染所致的死亡率要高于奈瑟淋球菌。

• 超过半数的 PID 女性患者输卵管或子宫内膜中可检出沙眼衣原体。由输卵管瘢痕所致的不育与之前的沙眼衣原体感染关系密切。

临床综合征

1. 尿道炎、附睾炎、宫颈炎、输卵管炎(salpingitis)、盆腔感染性疾病以及直肠炎(讨论如上)。

2. 与 Reiter 综合征相关,包括结膜炎、尿道炎(或女性宫颈炎)、关节炎和皮肤粘膜损害。无腹泻的未治疗的 Reiter 综合征及并发尿道炎的男性 70%以上尿道有沙眼衣原体存在。80%以上患者有 HLA-B27 表型。

3. 性病性淋巴肉芽肿(LGV):该病原发的生殖器病损在 1/3 的异性恋男性中发现,女性很少。病变很小且无痛,可在几天内愈合。局部的淋巴结炎可扩展到区域淋巴结。腹股沟综合征是异性恋男性最常见的表现。暴露 2～6 周后会出现腹股沟淋巴肿大,约三分之二的患者腹股沟淋巴结肿大是单侧、粗糙、可移动并为化脓性的,表面皮肤发炎,最后形成引流窦道。LGV 还与系统症状有关,腹股沟韧带上下的淋巴结肿痛,形成"腹股沟体征"。

诊断

• 组织刮片直接镜检并不可靠。

• 细胞培养技术分离沙眼衣原体敏感度底,花费高。

• 直接免疫荧光抗体法试验、ELISA、DNA-RNA 杂交以及聚合酶链反应 PCR 技术均可检测衣原体抗原或核酸。对于 LGV 患者可抽取波动的炎性淋巴腺肿进行检测。

• 除了 LGV,用血清或局部分泌物直接进行抗体检测,作用有限。

Rx 治疗

• 见上述"特殊综合征"。

• LGV:强力霉素(100mg,bid 口服)或红霉素(500mg,qid 口服)治疗至少 3 周。

支原体感染

病因学及流行病学

• 支原体是我们所知的可独立生活的最小微生物，没有细胞壁，不可耐受体外培养。

• 人型支原体和脲解支原体是最普遍的生殖系统支原体。

• 在贫穷人群中有更高的定植率。

临床综合征及诊断

• 支原体感染可导致非淋球菌性尿道炎和细菌性阴道病，与盆腔感染性疾病相关。

• 与反应性关节炎以及 Reiter 综合征相关，尽管这两种疾病通常由沙眼衣原体引起。

• 下生殖道中普遍存在许多微生物，故在多数病例没有必要进行分离。微生物学诊断试验要求通常超出许多实验室的水平，核酸倍增试验目前已经有所发展。

Rx 治疗

目前推荐用于非淋球菌性尿道炎和盆腔感染性疾病的治疗均适用于生殖系统支原体疾病的治疗。

梅毒

病因和流行病学

• 该病是由螺旋体属亚种的苍白螺旋体引起的，为一种细小的微生物，有 6～14 个螺旋，末端尖细(长度为 6～14μm，直径约 0.2μm)。

• 大多数的梅毒病例是通过性行为接触有传染性的病损(硬下疳，粘膜斑，皮疹或扁平湿疣)被感染；其他少见的传播方式包括亲密的个人接触，子宫内感染和输血传播。

• 2000 年美国报告的梅毒病例有 31 575 例。

• 梅毒的高危人群在变化——同性恋或双性恋的男性；1990 年，梅毒主要在美国黑人异性恋之间流行，而且大部分发生在城市，梅毒感染很明显与为获得可卡因碱而进行性交易有关。

• 与梅毒患者有性接触的人当中，大约每两个人就有一个人被感染。应该对所有与患者有近期性接触的人进行治疗。

发病机理

苍白螺旋体快速穿过受损的粘膜和皮肤的微损伤，在几个小时内进入淋巴组织和血液，并产生系统感染和转移灶。一期损害发生在接

种部位，通常持续4～6周，然后自行愈合。二期梅毒的泛发性（中枢神经系统CNS、肝脏、淋巴结），实质性和粘膜皮肤的表现一般在硬下疳愈后6～8周出现，并表现出抗苍白螺旋体的高滴度抗体，病损在2～6周后消退，感染进入潜伏期。最终，约1/3的患者发展为三期梅毒（树胶肿、心血管梅毒、神经系统梅毒），约1/4的患者直接死于三期梅毒。

临床表现

1. 一期梅毒：在接种后的9～90天，硬下疳出现在接种部位（阴茎、肛管或直肠、口腔、宫颈和阴唇）。典型的硬下疳表现为单一的无痛的丘疹，很快糜烂，通常成为硬结，溃疡基底和边缘触诊时有特征性软骨样硬度，淋巴结肿大在硬下疳愈合后可持续很久，血清学检测可能为阴性，1～2周后复发。

2. 二期梅毒：表现为局限性或弥漫性对称性粘膜皮肤损害和泛发的无痛性淋巴结肿大、初发硬下疳还有可能存在。最初的皮疹是双侧对称性的，粉红或淡红色，无瘙痒，可进展为丘疹，并发生坏死。病变广泛分部在躯干和肢体近端，包括手部和脚掌。在躯体温暖潮湿、易擦烂的部位，包括肛周、女阴、阴囊、大腿内侧、腋窝、乳房下皮肤，丘疹可扩大、糜烂，形成宽而潮湿的粉色或灰白色的有高度传染性的损害，称为扁平湿疣。表浅的粘膜损害，称为粘膜斑。躯体症状往往存在。大于30%的患者可以从脑脊液中找到螺旋体，当然，无症状的脑炎也是存在的。其他少见的并发症包括肝炎、肾炎、胃肠道受累，关节炎和骨膜炎。

3. 潜伏梅毒：梅毒血清学检查阳性，但没有临床表现。早期潜伏梅毒指的是感染后一年内，晚期潜伏梅毒指感染超过一年的患者，多不会造成感染的复发。潜伏期梅毒的孕妇可以传染子宫内的胎儿。

4. 晚期梅毒

a. 神经系统梅毒：连续的侵入过程。在一期和二期的梅毒患者中，苍白螺旋体可以从40%的患者脑脊液中被分离，在潜伏期在为25%。症状性神经梅毒仅占一部分。脑膜梅毒包括头疼、恶心、呕吐、颈项强直、智力改变，常伴有眼葡萄膜炎或虹膜炎，多出现在感染后一年内。脑膜血管梅毒（感染后5～10年）常常表现为亚急性脑炎前驱症状，且逐渐发展至血管综合征。感染后20年为躯体轻瘫，25～30年为脊髓痨。脊髓轻瘫表现为个性、反应、反射（过度）、眼（如Argyll Robertson瞳孔）、知觉（错觉、妄想、幻想）、智力（近期记忆下降，方向、计算、判断、自知力下降）、语言能力的异常。脊髓痨表现为后角、后根和后根神经节脱髓鞘的症状和体征，包括：共济失调性宽基步和拍脚；感觉异常；膀胱障碍；阳痿；反射消失；位置觉、深痛觉、温度觉消失；营养性关节变性（Charcot's关节）和由痛觉消失导致的足穿通性溃疡，小的不规则的Argyll Robertson瞳孔是脊髓痨和轻瘫的共同特征。

b. 心血管梅毒：10%的晚期未治疗患者将发生有症状的心血管梅毒并发症，症状出现在感染后10～40年内。动脉内膜炎堵塞了为大血管提供血供的营养血管导致主动脉炎、主动脉反流、囊状动脉瘤或冠状动脉口狭窄。

c. 晚期良性梅毒(树胶肿)：通常是孤立性损害，表现为肉芽肿性炎症，包括中心坏死，最常受累的部位为皮肤和骨骼系统，口腔和上呼吸道，咽、肝和胃。

5. 先天梅毒：梅毒传染可发生在孕期的各个阶段，但先天梅毒一般在妊娠4个月以后出现，在孕早期常规血清学检测对所有的人群都是有价值的。

诊断

• 对可疑损害取材后涂片固定，用直接荧光抗体检测(DFA-TP)其中的苍白螺旋体。

• 非螺旋体抗体实验室检测直接抗心磷脂-卵磷脂-胆固醇抗原复合物的IgG和IgM[如快速血浆反应素试验(RPR)，ADRL]。

• 螺旋体试验：血凝分析试验(如Serodia TP-PA试验)及荧光螺旋体抗体吸附试验(FDA-ABS)，试验结果在治疗后仍持续阳性。

• 血清学检测的三种用途：筛查或诊断大量血清(如RPR)，检测对治疗的反应，对非螺旋体抗体试验阳性的或可疑梅毒诊断的患者进行确诊。

• 脑脊液检测应在以下情况下进行：有神经症状和体征，其他晚期梅毒的表现，可疑治疗失败，及HIV感染，未经治疗的病期不明或超过1年的患者。脑脊液检测发现白细胞增多，蛋白浓度增高。脑脊液的VDRL试验有很高的特异性，但敏感性差；非吸附性荧光素密螺旋体抗体(FTA)试验的敏感性高但特异性差。无反应的FTA试验结果可以用来除外神经梅毒。

• 梅毒感染的患者应除外HIV感染。

Rx 治疗

见表88-3。

• Jarisch-Herxheimer反应：梅毒治疗的早期有戏剧性的反应，这种反应见于50%的一期梅毒和90%的二期梅毒，包括发热、寒战、肌痛、头痛、心悸、呼吸急促及血管扩张。症状在12～24小时后消退。

• 治疗反应的评估：早期梅毒应在治疗后的6和12月定量检测VDRL或RPR滴度(伴有HIV感染的患者应每3个月检测一次)，晚期梅毒和潜伏梅毒应在6、12和24个月进行检测。一期和二期梅毒如果滴度升高4倍或下降没有达到4倍，潜伏梅毒或晚期梅毒的滴度

表 88-3　梅毒的推荐治疗方案[a]

梅毒分期	无青霉素过敏的患者	已证实有青霉素过敏的患者
一期、二期或早期潜伏	苄星青霉素(单剂 240 万单位肌注)	盐酸四环素(500mg,qid 口服)或多西环素(100mg,bid 口服)治疗 2 周
晚期潜伏(或不定时间的潜伏梅毒),心血管或良性三期梅毒	腰椎穿刺 脑脊液正常:苄星青霉素(240 万单位/周肌注,共 3 周) 脑脊液异常:按神经梅毒治疗	腰椎穿刺 脑脊液正常且患者无 HIV 感染:盐酸四环素(500mg,qid 口服)或多西环素(100mg,bid 口服)治疗 4 周 脑脊液正常但患者有 HIV 感染:脱敏治疗,若不能确定患者依从性,予青霉素治疗 脑脊液异常:按神经梅毒治疗
神经梅毒(无症状的或有症状的)	水剂青霉素 G(1800～2400 万单位/天静注,每 4 小时分次给药或连续滴注)治疗 10～14 天。或水剂普鲁卡因青霉素 G(240 万单位/天肌注)与丙磺舒口服(500mg,qid)联合治疗 10～14 天	脱敏并给予青霉素治疗
孕妇梅毒	根据分期	脱敏并给予青霉素治疗

[a] 见 153 章,HIV 感染个体的梅毒治疗

大于1∶32,或者症状持续存在或复发,需重复治疗,脑脊液检查也应进行以便除外神经梅毒。神经梅毒的治疗中,脑脊液细胞检测在治疗后2年内应每6个月检测一次,RPR或VDRL也应6个月检测一次。

单纯疱疹病毒感染

病因学及流行病学

• 单纯疱疹病毒(HSV)是一种线性双链DNA病毒,包裹于由162个壳粒组成的规则的二十面体蛋白质外壳中。

• 在美国,超过90%的50岁以上成年人有抗HSV-1型抗体;约20%的美国人有抗HSV-2型抗体。

• 大量的HSV-2型携带者常有无症状的生殖道病毒复发,促使HSV-2型在世界范围内流行。

• 生殖器HSV-1型感染的第一年复发率(约55%)要低于HSV-2型(约90%)。

临床表现

首次发病的生殖器疱疹以发热、头痛、不适、肌痛为特征。经过2~7天的潜伏期后,常会在外生殖器出现双侧水疱、脓疱或一簇疼痛性溃疡。超过80%的原发感染的女性有宫颈或尿道受累。局部的症状包括疼痛、瘙痒、排尿困难、阴道以及尿道分泌物以及腹股沟淋巴结压痛。

诊断

• 病灶基底刮片进行Wright或Giemsa染色(Tzanck准备)可以很好的检测巨细胞或疱疹病毒核内包涵体,但多数临床医师对该项技术并不熟练,且不能区分HSV和水痘-带状疱疹病毒。

• 病灶刮片的组织培养分离出病毒或测得HSV抗原或DNA,是最准确的诊断方法。聚合酶链反应PCR技术也逐渐用于检测HSV DNA,并且敏感性优于粘膜培养。

Rx 治疗

• 首次发病:阿昔洛韦(400mg,tid),伐昔洛韦(1g,bid)或泛昔洛韦(250mg,bid)治疗10~14天。

• 复发:阿昔洛韦(800mg,bid治疗2日),伐昔洛韦(500mg,bid治疗3~5日)或泛昔洛韦(125mg,bid治疗5日)

• 抑制复发:阿昔洛韦(400mg,bid或800mg,qd),伐昔洛韦(每年少于9次发作,500mg,qd治疗,否则1g,qd或500mg,bid),或泛昔洛韦(250mg,bid)。

软下疳(杜克嗜血杆菌,软性下疳嗜血杆菌)

流行病学

该病是发展中国家一个显著的健康问题,在美国的发病率也在升高,并且因为该病所致的生殖器溃疡与 HIV 感染有关。

临床特征

在 4～7 天的潜伏期后,红斑周围会出现丘疹,丘疹形成脓疱并可自发破裂,形成明显的局限性非硬结性溃疡。病灶非常容易出血。半数患者会出现腹股沟淋巴结压痛,结节会出现波动感,并可破裂。多个溃疡会融合成巨型溃疡。

诊断

PCR 或培养检测杜克嗜血杆菌。

Rx 治疗

阿奇霉素 1g 单次口服,环丙沙星 500mg,bid 口服 3 日,头孢曲松 250mg 单次肌注,或红霉素 500mg,tid 一周。

杜诺凡病(肉芽肿荚膜杆菌感染)

病因学及流行病学

杜诺凡病包括腹股沟肉芽肿和性病肉芽肿,是由肉芽肿荚膜杆菌引起的,该菌是一种在细胞内生长的、多形的、有荚膜的革兰阴性菌,与克雷白感觉密切相关。该病主要在加勒比海、南美、印度东南部以及澳大利亚土著地区流行。美国每年报道的病例不超过 20 例。

临床表现

经过 1～4 周的潜伏期后,会出现 SC 结节,侵蚀皮肤,产生肉芽肿性、边缘清楚、无痛易出血的溃疡。病变会逐渐扩大,导致生殖器肿胀,特别是阴唇,偶尔会进展至假性橡皮病。6%的患者会出现生殖器以外的病变。

诊断

典型表现为病变处涂片或活检样本上单核细胞中可见杜诺凡小体。也可采用聚合酶链反应以及血清学试验。

Rx 治疗

阿奇霉素 1g 每周直至伤口愈合,通常需 3～5 周。也可选用强力霉素 100mg,bid。

人乳头瘤病毒(HPV)感染

病因学

乳头瘤病毒无包膜结构，核衣壳呈二十面体结构，由72个衣壳体组成，是一种双链DNA病毒。HPV-6和HPV-11型与肛门生殖器疣即尖锐湿疣有关，而HPV16、18、31、33以及45型则与宫颈癌密切相关。多数HPV感染，包括那些致癌类型，都是自限性的。

临床表现

• 潜伏期为3～4个月(范围可从1个月到2年)。

• 寻常疣和跖疣。

• 肛门生殖器疣位于外生殖器、粘膜表面和肛周皮肤。

诊断

• 目测即可诊断(可能需要对病损部位用3%～5%的醋酸溶液进行处理)。

• 宫颈涂片或肛门刮片可提供HPV感染的细胞学证据。

• 对病变行聚合酶链反应或分子杂交法。

Rx 治疗

许多病例可自行缓解。目前的治疗方法并非完全有效，且部分药物有明显的副作用。

1. 医师处置治疗包括：冷冻疗法、鬼臼树脂(10%～15%)、三氯醋酸或二氯乙酸(80%～90%)、外科切除、病变处注射干扰素以及使用激光术。

2. 患者自用药治疗包括：普达非洛(0.5%溶液或凝胶)或咪奎莫特(5%乳剂，局部使用的干扰素诱导剂)。

(彭丹丹 译，魏来 校)

89 皮肤、软组织、关节和骨感染

皮肤、软组织感染

表皮没有血管，但表皮可以通过角质层的机械屏障作用达到保护皮肤、防止感染的目的。一旦表皮层遭到破坏，细菌就可以穿过这一层进入深部组织。感染可以通过毛囊和淋巴系统扩散。皮肤乳头层内有丰富的毛细血管网。感染时，发生在乳头层内的生理防御反应会引起重要的临床症状和体征(如淤血、紫癜)。此外，还会在乳头层内发生迁

移性感染(如脑膜炎球菌感染)。细菌可以通过毛细血管网进入血液循环,从而造成细菌局部扩散和菌血症。

皮肤、软组织感染的诊断主要依据详细的病史(病情的短期进展、患者的旅行史、动物接触或咬伤史、外伤史、目前的疾病状况以及生活方式等)和体格检查(临床表现和病变在软组织中的部位)。皮肤、软组织感染主要表现为以下几种。

1. 与水泡相关的感染:感染性水泡主要由表皮层内病毒增殖形成(如水痘、单纯性疱疹、柯萨奇病毒感染、痘病毒类感染和螨立克次体痘)。

2. 与大疱相关的感染:感染性大疱由微生物释放的毒素引起。不同毒素损伤不同的皮肤层(如葡萄球菌性皮肤烫伤综合征和中毒性表皮溶解坏死可损伤角质层和生发层。坏死性筋膜炎和气性坏疽也可以出现大疱。嗜盐性弧菌感染后硬化,也与坏死性筋膜炎类似,接触墨西哥湾或大西洋海岸的海水或生食海鲜的病史有助于诊断此病)。

3. 与结痂相关的感染:传染性脓疱病的病原菌是化脓性链球菌,大疱性脓疱病的病原菌是金黄色葡萄球菌,其共同的皮肤症状表现为,早期的大疱期,之后形成痂。这类感染与链球菌感染后的肾小球肾炎有关,故应对此病加强重视。一些全身性真菌、皮肤寄生虫和表皮分枝杆菌感染都会有结痂现象。

4. 毛囊炎:金黄色葡萄球菌是引起毛囊炎的主要病原菌。弥漫性毛囊炎有两种,一种是"Hot-tub"毛囊炎,由绿脓假单孢菌感染引起,另一种是尾蚴性皮炎,由淡水禽类血吸虫感染引起。

5. 丘疹和结节病变:能够引起此种病变的病原体有巴尔通体属细菌、梅毒螺旋体、乳头瘤病毒、分枝杆菌和寄生虫。

6. 焦痂或非焦痂性溃疡:能够引起此种症状的疾病有皮肤炭疽、溃疡淋巴腺型土拉菌病、鼠疫、分枝杆菌感染、软下疳或梅毒(引起生殖器的溃疡)。

7. 丹毒:为急性淋巴管炎,由化脓性链球菌引起。表现为面部和四肢的突发性大片红肿,其显著特征为界限清楚的局部发硬,疼痛剧烈,进展迅速。

蜂窝织炎

定义 蜂窝织炎是皮肤的急性炎症,临床特征为局部疼痛、红斑、肿胀和发热。

病因

• 蜂窝织炎可以由定居在皮肤的细菌(金黄色葡萄球菌和化脓性链球菌)引起。金黄色葡萄球菌引起的蜂窝织炎由中心感染灶向四周

扩散；相对而言，化脓性链球菌引起的蜂窝织炎进展速度快，扩散范围大，经常伴有淋巴管炎和发热。蜂窝织炎的复发与慢性静脉淤滞和淋巴管炎有关。B型链球菌引起的蜂窝织炎好发于老年患者、糖尿病患者及外周血管疾病患者。

• 蜂窝织炎也可以由外来的致病菌引起。完整的病史和流行病学资料可以提供病因学诊断的重要依据。

1. 出血败血性巴斯德菌感染：常见于猫狗咬伤。

2. 中间链球菌和犬源性嗜二氧化碳噬细胞菌属感染：常见于狗咬伤。

3. 厌氧菌（梭形杆菌、拟杆菌属、需氧或厌氧性链球菌和啮蚀艾肯菌）感染：常见于狗或人咬伤。

4. 嗜水气单胞菌感染：主要发生于在淡水中遭受创伤的组织周围。

5. 绿脓杆菌感染：主要发生在深层组织损伤（踩钉子）、"hot-tub"假单胞菌性毛囊炎、中性粒细胞减少症患者的坏疽性深脓疱；

6. 厌氧棒状猪丹毒杆菌：其感染的发生与家庭饲养鱼和猪密切相关。

诊断 若有明确的外伤史或创面，可以通过革兰染色和细菌培养鉴定出病原菌。若无明确的外伤史或创面，可以对病变的周边部位行针吸检查或穿刺活检冷冻切片检查，但仅有五分之一的病例检查结果呈阳性。

Rx 治疗

如表 89-1 所示。标准治疗方案为两周，炎症表现、临床症状和体征减轻之前，一般为静脉用药。

坏死性筋膜炎

定义 坏死性筋膜炎由化脓性链球菌或需氧菌厌氧菌的混合感染引起，常继发于胃肠道或泌尿生殖道感染，因皮肤或粘膜屏障受损，从而导致的显性或隐性感染。

临床特征

• 病情发展迅速，早期只表现为疼痛和发热；接着出现肿胀、非凹陷性水肿和压痛；随着病情发展，出现表皮暗红色的硬结及水泡，皮肤变得易碎并坏死。

• 在此阶段皮肤乳头层出现广泛的血管栓塞，造成神经末梢的局部缺血和相对应区域的感觉缺失。

表 89-1　皮肤一般感染的治疗

诊断/病情	首选治疗	备选治疗	章号
动物咬伤(预防或早期感染)[a]	阿莫西林/棒酸,875/125mg,po,bid	多西环素,100mg,po,bid	
动物咬伤[a](已感染)	氨苄西林/青霉烷砜,1.5～3.0g,IV,q6h	克林霉素,600～900mg,IV,q6～8h, 加环丙沙星,400mg,IV,q12h 或头孢噻吩,2g,IV,q6h	
细菌性血管瘤	红霉素,500mg,po,qid	多西环素,100mg,po,bid	144
单纯疱疹(原发性生殖器疱疹)	阿昔洛韦,400mg,po,qid	法昔洛韦,250mg,po,tid,连用 5～10 天 或伐昔洛韦,1000mg,po,bid 连用 10 天	163
带状疱疹(>50 岁,免疫力正常)	阿昔洛韦,800mg,po,qid,每天 5 次,连用 7～10 天	法昔洛韦,500mg,po,tid,连用 7～10 天 或伐昔洛韦,1000mg,po,tid,连用 7 天	164
蜂窝织炎(葡萄球菌或链球菌[b,c])	新青霉素或苯甲异噁唑青霉素,2g,IV,q4～6h	头孢唑啉,1～2g,IV,q8h 或氨苄西林/舒巴坦,1.5～3.0g,IV,q6h 或红霉素,0.5～1.0g,IV,q6h 或克林霉素,600～900mg,IV,q8h	120,121
坏死性筋膜炎(A 型链球菌[b])	克林霉素,600～900mg,IV,q6～8h 加青霉素 G,400 万单位 IV,q4h	克林霉素,600～900mg,IV,q6～8h 加头孢噻啶(Ⅰ或Ⅱ代头孢菌素)	121

续表

诊断/病情	首选治疗	备选治疗	章号
坏死性筋膜炎(需氧和厌氧菌感染)	氨苄西林,2g,IV,q4h,	万古霉素,1g,IV,q6h,	148
	加克林霉素,600～900mg,IV,q6～8h,加环丙沙星,400mg,IV,q6～8h	加甲硝唑,500mg,IV,q6h,加环丙沙星,400mg,IV,q6～8h	
气性坏疽	克林霉素,600～900mg,IV,q6～8h,加青霉素G,400万单位IV,q4～6h	克林霉素,600～900mg,IV,q6～8h,加头孢噻啶,2g,IV,q6h	126

[a] 出血败血性巴斯德菌是猫狗咬伤时常见的致病菌,对头孢氨苄、双氯西林、克林霉素和红霉素耐药。啮蚀艾肯菌是人咬伤时常见的致病菌,对克林霉素、耐青霉素酶的青霉素和甲硝唑耐药,但对甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑、氟喹诺酮类药敏感

[b]在美国A型链球菌对红霉素的耐药率目前大约是5%,但在其他国家高达70%～100%,绝大多数耐红霉素的A型链球菌对克林霉素敏感。90%～95%的金黄色葡萄球菌对克林霉素敏感

[c]对严重的医院获得性或社区获得性金黄色葡萄球菌感染,本表推荐的β-内酰胺酶类抗生素治疗无效,其原因是此种金黄色葡萄球菌感染为耐甲氧西林菌株,应改用万古霉素或利奈唑胺治疗

• 感染进一步向深筋膜扩散，并可以通过血管和淋巴管沿着筋膜层迅速扩散。

• 晚期患者经常表现为中毒性休克和多器官功能衰竭。

诊断　坏死性筋膜炎的诊断，主要依据临床症状，其他有诊断价值的指标还有：(1)肾功能衰竭，常先于休克和高血压而发生；(2)继发肌炎，与气性坏疽相似，深层组织出现气体（由混合感染造成，而化脓性链球菌引起的坏死性筋膜炎通常没有气体）；(3)血清肌酸尿磷酸转移酶值明显升高。

℞ 治疗

• 立即进行直达深筋膜和肌肉的外科手术，清除坏死组织。

• 应用抗生素，见表 89-1。

肌炎/肌坏死

定义

• 肌炎：可以由病毒感染（如流感病毒、登革热病毒、柯萨奇病毒），寄生虫侵入（如旋毛虫病、囊尾蚴病或弓形虫病）或细菌感染（如梭状菌、链球菌）引起。大多数肌感染表现为肌痛，严重的肌肉疼痛则是柯萨奇病毒感染、旋毛虫病和细菌感染的特点。

• 化脓性肌炎：感染为局限性，常由金黄色葡萄球菌引起。

• 肌坏死：此病可由多种梭状芽孢杆菌引起（如产气荚膜梭状芽孢杆菌、败血梭状芽孢杆菌和溶组织梭状芽孢杆菌）。肌坏死通常与外伤有关，然而在中性粒细胞减少症、胃肠道恶性肿瘤、憩室病患者中，会发生自发性非创伤性肌坏死。大约有 50%的肌坏死病例合并坏死性筋膜炎。

诊断和治疗

• 早期施行有创的外科探查，其目的是清除坏死组织，观察深层组织结构，减轻组织内张力，获得适当组织以进行细菌培养和药物敏感试验。

• 应用抗生素，见表 89-1。

感染性关节炎

感染性关节炎常为血源性感染，细菌由邻近的骨或软组织感染部位经血流进入关节，或在手术、创伤时直接接种于关节部位。

病因学和临床特征

• 5 岁以下幼儿的感染以金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌及凯金

菌属为主。

• 在年轻患者或青少年患者中淋球菌和金黄色葡萄球菌是最常见的病原体。

• 成年患者中病原体主要是金黄色葡萄球菌、淋球菌、革兰阴性菌、肺炎球菌、溶血性链球菌(包括 A、B、C、F 和 G 组)。

非淋球菌细菌性关节炎 易感因素包括类风湿关节炎、糖尿病、使用糖皮质激素、血液透析、恶性肿瘤和静脉用药。约 25%的患者有关节外表现。

约 90%患者表现为单一关节炎,最常见于膝关节,髋、肩、腕或肘关节少见。静脉用药者发生的脊柱、骶髂关节或胸锁关节感染比四肢骨骼感染更为常见。患者的关节疼痛常呈中度至重度,其疼痛程度与液体渗出量及活动范围的缩小程度相一致,多伴有体温升高。约 75%的病例由革兰阳性菌引起(主要是金黄色葡萄球菌,其次为 A 和 G 组溶血性链球菌)。

淋球菌关节炎 女性较男性易感染此病,尤其在月经期或妊娠期间(见 88 章)。常累及单一关节,如髋、膝、踝或腕关节。

假体关节感染

• 1%～4%的全关节置换患者可合并假体关节感染。

• 大多数发生在手术中或手术刚结束时。

• 本病可呈急性起病,尤其为金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌和肠道杆菌感染时。

• 轻度疼痛的假体关节感染见于凝固酶阴性的金黄色葡萄球菌或白喉杆菌感染。

其他原因引起的感染性关节炎 包括莱姆病、结核及其他分枝杆菌感染、真菌感染(真菌粗球孢子菌、组织胞浆菌)。

Reiter 关节炎 即感染后或反应性关节炎,发生于近 1%的非淋球菌尿道炎及 2%的肠道感染后数周,尤其当小肠结肠炎耶尔森菌、志贺菌属细菌、空肠弯曲杆菌和沙门菌属感染时。

诊断 显著的临床症状和体征是重要的诊断依据。关节液检测是感染性关节炎的基本检查项目,正常滑液细胞数小于 180 个/μl,以单核细胞为主,当滑液细胞计数达 10 000/μl(25 000～250 000/μl),且其中 90%以上为中性粒细胞时,支持急性细菌性感染。淋球菌关节炎时,滑液细胞计数>50 000/μl,但革兰染色结果往往为阴性,且仅不到 40%病例滑液细菌培养呈阳性。淋球菌感染的确诊,还需要其他部位粘膜的细菌培养。当细胞数达 10 000～30 000/μl 且其中 50%～70%为中性粒细胞时,常提示为分枝杆菌或真菌感染。非感染性关节炎患者的关节液细胞数常在 30 000～50 000/μl。

革兰染色涂片也是很必要的。细菌培养时，将滑液接种到瓶中进行血培养可增加细菌产量。由于痛风和假痛风在临床上与脓毒性关节炎的表现有时会很相似，且感染与晶体性关节炎可能并存，故应对患者同时进行滑液结晶学的检测。另外，血源性感染引起的感染性关节炎中，关节外原发病灶的检查也很重要。

在使用抗生素之前应先留取患者的外周血，进行血培养。金黄色葡萄球菌感染时，50%以上患者的血培养为阳性，但其他病原体的检出率较低。

患者的X线平片检查可提示软组织肿胀、关节间隙变宽、关节错位（由关节囊肿胀引起），当出现关节间隙狭窄和骨质受侵犯时提示患者感染严重。

Rx 治疗

对病变关节进行引流并清除坏死组织，不仅可以治疗感染，并且还可以预防关节软骨破坏、感染后的退行性关节炎、关节的不稳定性或变形。

若滑液涂片检查提示为革兰阳性球菌感染，则苯唑西林（每4小时给予2g）治疗有效。怀疑有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的患者应给予万古霉素（每12小时给予1g）治疗，或头孢曲松（每24小时给予1g，同时可以对抗社区获得性病原体）。对于静脉用药者或有绿脓假单孢菌等革兰阴性菌感染者，治疗应慎重。明确诊断后，用药应及时调整。葡萄球菌感染疗程一般为4周，肠道革兰阴性菌感染一般为3～4周，肺炎球菌或链球菌感染一般为2周。

淋球菌关节炎治疗开始可给头孢曲松（24小时给予1g），直到症状缓解，继而口服氟喹诺酮类药物（如环丙沙星，500mg，bid）。若对氟喹诺酮敏感，则可全程使用一种氟喹诺酮类药物。

假体关节感染治疗需外科手术和大剂量的肠外抗生素4～6周。多数患者须更换假体才能控制感染。为了防止失去关节功能，可以适当应用抗生素。葡萄球菌感染患者口服利福平和环丙氟哌酸联合治疗3～6个月后可在保留假体的情况下获得很高的治愈率。

骨髓炎

定义

1. 骨髓炎：通常由化脓性细菌及分枝杆菌感染所致，病原微生物可通过血源途径进人骨内（将近20%，主要是儿童），也可通过邻近的感染灶或通过开放的伤口向骨播散。

2. 死骨:随着骨内压增加,脓液播散入血管,骨的缺血坏死可导致大的缺血骨分离,即形成死骨。

3. 骨包壳:掀起的骨膜在死骨周围沉积新骨,即骨包壳。

临床表现 *急性血源性骨髓炎* 此病常侵犯单一骨骼。在儿童,主要侵犯长骨且多为急性发病,伴有局部疼痛、压痛,常常有活动明显受限或难以负重,感染可扩散至关节间隙。在成年人,脊柱为好发部位。微生物通过脊柱动脉到达血供丰富的成人椎体,并迅速通过终板进人椎间隙、再进人邻近椎体。往往有外伤史或退行性疾病病史。糖尿病、血液透析、静脉输液使脊柱感染的风险增加。感染可来源于泌尿系统感染或菌血症,尤其在老年男性患者中更为明显。在化脓性感染中,症状主要在腰椎或颈椎;但在结核性脊椎炎中胸椎最常受累。感染患者既可表现为急性感染和进行性菌血症,也可历经亚急性病程,表现为不适、钝痛,且数周内逐渐加重,伴或不伴有低热。

脊柱硬膜外脓肿是常见并发症,临床表现为脊椎痛进展为根性痛和肌无力。MRI检查是诊断脊柱硬膜外脓肿的最佳手段。应及时治疗,以避免神经系统并发症的发生。

急性血源性骨髓炎大多由一种单一致病菌引起,其中金葡菌占50%,其他常见致病菌包括一些革兰阴性菌。此外,结核菌、布鲁菌和真菌也可引起急性血源性骨髓炎。

继发于邻近感染灶的骨髓炎

• 此类骨髓炎占骨髓炎病例总数的近80%。

• 常继发于咬伤、穿刺伤、外科手术操作引起的感染以及周围血管病的患者(尤其是糖尿病患者),骨科器具植入术后。

• 在继发于邻近感染灶的骨髓炎中,超过一半由金葡菌感染所致,且通常由多种微生物(革兰阴性菌及厌氧菌)混合感染所致。

慢性骨髓炎

• 多数由继发于邻近感染灶的骨髓炎发展而来,少数继发于急性血源性骨髓炎。

• 骨科器具植入也会增加慢性骨髓炎的发生率。

• 临床特征为病程持久、静止期长及复发恶化。骨和皮肤间的窦道可引流出脓液,偶尔也会有死骨块流出。

诊断 急性感染中往往会有血沉增快和C反应蛋白增高,可以用来评价治疗效果。

影像学检查很重要,但是缺乏统一标准(见表89-2)。影像学上感染与非感染病灶的不同之处在于,非感染病灶一般不会跨越椎间隙。

表 89-2　骨髓炎的影像学检查

类　型	评　估
X线片	早期常无异常发现，发病 10 天后可显示骨膜掀起，2～6 周后可显示骨溶解。能准确显示骨的解剖学异常（如骨折、骨变异或畸形）、骨科器具的植入和软组织肿胀。
三相骨扫描（^{99m}锝甲烯亚甲基二磷酸盐）	特征性改变为三相均加强，95%的患者，在急性期扫描呈阳性。假阴性扫描结果提示骨的血供受阻。但骨扫描并不能将骨髓炎与骨折、肿瘤、缺血梗死及神经病理性骨病区别开来。
其他放射性核素扫描	如枸橼酸^{67}镓和^{111}铟标记的 WBC，对炎症更特异，用于鉴别感染与非感染性病变。^{111}铟较^{67}镓更为敏感，但不常用。尚缺乏统一的评估标准。
超声	可检测骨膜下的积液、骨周围软组织脓肿，现多被 CT 和 MRI 替代。
CT	对急性骨髓炎的诊断作用不大。对于慢性骨髓炎，CT 扫描可敏感地检出死骨、窦道、骨皮质破坏及软组织脓肿。
MRI	可检出骨髓中水含量的变化，可用于急性骨髓炎的诊断，其敏感性与骨扫描相似（约 95%）。解剖分辨率较高（约 87%），优于核医学检查。MRI 对硬膜外脓肿分辨率较高，用于脊柱骨髓炎的诊断。MRI 的应用会受到金属植入器具的影响。

缩写：CT，计算机断层扫描；MRI，核磁共振成像；WBC，白细胞

在进行抗生素治疗之前，所有怀疑骨髓炎的病例都应采集适当的标本进行微生物学检查，急性骨髓炎患者应做血培养。通过拭子搔刮窦道所获得标本的细菌培养结果，往往与感染骨骼的病原不一致，因此在慢性骨髓炎或继发于邻近感染灶的骨髓炎中，可通过经皮穿刺或在清创术中采集标本进行组织活检。

Rx 治疗

抗生素治疗，一般选择杀菌性抗生素，且需静脉大剂量用药。（见表 89-3）

表 89-3 急性骨髓炎的抗生素治疗

病原体	首选治疗	备选治疗
金黄色葡萄球菌		
耐青霉素、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)	新青霉素Ⅲ或新青霉素Ⅱ,2g,IV,q4h	头孢唑啉,1g,IV,q8h;头孢曲松,1g,IV,q24h;克林霉素,900mg,IV,q8h[c]
青霉素敏感的金黄色葡萄球菌	青霉素,3～4百万单位IV,q4h	头孢唑啉、头孢曲松、克林霉素(用法同上)
甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)	万古霉素,15mg/kg(最大量1g)IV,q12h	克林霉素(用法同上);利奈唑胺,600mg,IV/PO,q12h[d];达托霉素,4～6mg/kg,IV,q24h[d]
链球菌(包括S milleri链球菌、β溶血性链球菌)	青霉素(用法同上)	头孢唑啉、头孢曲松、克林霉素(用法同上)
革兰阴性杆菌		
大肠杆菌,其他敏感菌群	氨苄青霉素,2g,IV,q4h;头孢唑林,1g,IV,q8h	头孢曲松,1g,IV,q24h;胃肠外或口服氟喹诺酮类药(如环丙沙星400mg,IV或750mg,po,q12h)[e]
绿脓杆菌	广谱β内酰胺类合成抗生素(如哌拉西林,3～4g,IV,q4～6h;头孢唑啉,2g,IV,q12h),合用妥布霉素5～7mg/kg q24h^{+}	可用氟喹诺酮类药

续表

病原体	首选治疗	备选治疗
肠道菌群，其他耐药菌群	广谱β内酰胺类合成抗生素，IV或氟喹诺酮IV/PO(用法同上述)[e]	
混合感染(可能包括厌氧菌)	氨苄青霉素/舒巴坦，1.5～3g，IV，q6h；哌拉西林/三唑巴坦，3.375g，IV，q6h	头孢替坦，1～2g，IV，q12h；氟喹诺酮联合克林霉素(用法同上)

[a] 具体疗程见正文

[b]头孢菌素用于青霉素过敏的患者，不包括过敏反应和荨麻疹等短暂性过敏

[c]克林霉素治疗耐红霉素病菌感染时，应依据临床实验室检查结果，以免出现耐药问题

[d]临床用药经验不多，仅有无对照的药效学研究

[e]口服氟喹诺酮类药不能与含二价阳离子的药同时应用(如含钙、镁、铁、铝等)

[f]为了减少耳肾毒性，应监测妥布霉素的药物浓度和肾功能

1. 儿童急性血源性骨髓炎：适当使用4～6周抗生素治疗。5～10天后，可用大剂量口服抗生素来治疗。

2. 椎体骨髓炎：适当抗生素治疗4～6周，椎体骨髓炎可以治愈。若血沉下降程度未及治疗前的2/3，则应延长治疗时间。绝大多数的硬膜外脓肿需要手术治疗。

3. 继发邻近病灶的骨髓炎：除适当应用抗生素治疗4～6周外，尚应考虑外科手术治疗。而仅累及骨外侧皮质的浅表骨髓炎，彻底清创及软组织覆盖后，抗生素治疗2周，疗效极佳，可不考虑手术治疗。

4. 慢性骨髓炎：应权衡侵袭性治疗和间歇口服抗生素治疗来控制感染急性恶化的利弊。否则，可以选择手术和适当抗生素治疗4～6周，之后继续口服抗生素治疗是否有益尚无定论。

（刘丽君 译，魏来 校）

90 免疫抑制患者的感染

免疫抑制患者较一般人群更易感染普通菌群和机会致病菌。后天获得性疾病，物理屏障破坏或先天性免疫缺陷都可降低患者免疫力。免疫抑制患者主要包括肿瘤患者和器官移植患者。

肿瘤患者的感染

人体正常的抗感染屏障如表90-1所示，在肿瘤患者中，这些屏障往往遭到破坏。

系统特异性综合征

• 皮肤特异性综合征

1. 蜂窝织炎：多由于皮肤菌群如链球菌或葡萄球菌引起，肿瘤患者也可能由不常见的病原体引起（如大肠杆菌、铜绿假单胞菌和真菌）。

2. 斑点或丘疹：病原体可以是细菌（如铜绿假单胞菌，可引起脓性坏疽），也可以是真菌（如念珠菌）。

3. Sweet综合征，或称发热性中性粒细胞皮肤病：最常见于中性粒细胞减少的白血病患者，通常表现为红色或蓝红色丘疹或结节，有时融合成边界清楚的斑块水肿。

4. 粘膜的多形性红斑经常与单纯疱疹病毒感染有关。

5. 药物引起的Stevens-Johnson综合征。

• 导管相关性感染：在接受化疗的肿瘤患者中，静脉插管很普遍，如果患者留置了“隧道式”导管，在皮下进管处的上方出现一条红线时，应立即拔除导管；这种情况下如果没有拔除导管，可能导致广泛的蜂窝织炎和组织坏死。凝固酶阴性的葡萄球菌引起的出口处感染，建议使

表 90-1　正常的抗感染屏障

屏障类型	病　灶	参与的细胞	微　生　物	相关肿瘤	疾　病
物理屏障	皮肤破溃	皮肤上皮细胞	葡萄球菌，链球菌	头颈部鳞状细胞癌	蜂窝织炎，广泛皮肤组织感染
液体的排空	开放性通道阻塞：尿道、胆道、结肠	腔上皮细胞	革兰阴性杆菌	肾脏、卵巢、胆道肿瘤及多种转移癌	急性广泛性菌血症，尿道感染
淋巴疾病	淋巴结切除	淋巴结	葡萄球菌，链球菌	乳腺癌术后	蜂窝织炎
脾脏对微生物的清除	脾切除术	脾脏网状上皮细胞	肺炎链球菌，流感嗜血杆菌，脑膜炎双球菌，巴贝虫，二氧化碳嗜纤维菌属	霍奇金病，白血病，特发性血小板减少性紫癜	急性脓毒败血症
吞噬作用	粒细胞缺乏	粒细胞（中性粒细胞）	葡萄球菌，链球菌，肠道菌群，真菌	毛细胞白血病，急性粒细胞白血病，急性淋巴细胞白血病，	菌血症
体液免疫	抗体缺乏	B 细胞	肺炎链球菌，流感嗜血杆菌，脑膜炎双球菌	慢性淋巴细胞白血病，多发性骨髓瘤	荚膜菌感染，鼻窦炎，肺炎
细胞免疫	T 细胞缺乏	T 细胞和巨噬细胞	结核分枝杆菌，李斯特菌，单纯疱疹病毒，真菌及其他细胞内寄生虫	霍奇金病，白血病，T 细胞淋巴瘤	细胞内细菌、真菌、寄生虫感染

用万古霉素，可保留导管。导管相关性感染也可由其他病原体引起，如金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、念珠菌属、黄杆菌属和芽孢杆菌属。

• 上消化道感染：口腔溃疡可由草绿色链球菌、厌氧菌和单纯疱疹病毒引起；鹅口疮可由白色念珠菌引起；食管炎可由白色念珠菌和单纯疱疹病毒引起。

• 下消化道感染

1. 中性粒细胞缺乏患者的肝念珠菌病由肝脏种植而来，这种疾病常发生在接受治疗的急性白血病患者，且中性粒细胞即将恢复阶段。通常表现为持续发热，腹部疼痛，恶心和血清碱性磷酸酶升高。计算机X线断层成像(CT)呈现"牛眼征"，磁共振成像(MRI)也具有诊断价值。经典的治疗常用两性霉素B，在院外感染患者应用氟康唑更有效。

2. 盲肠炎，又称坏死性结肠炎，儿童患此病比成人更常见。这种综合征常见于急性髓细胞白血病患者和急性淋巴细胞白血病患者(ALL)。主要表现为发热、右下腹压痛和腹泻(常为血性)，体格检查有或无反跳痛。CT、MRI或超声见盲肠壁增厚可以诊断。治疗上建议使用主要针对革兰阴性杆菌和肠道菌群的抗生素。

• 中枢神经系统特异性综合征

1. 脑膜炎：出现脑膜炎的表现即提示有隐球酵母菌或李斯特菌感染。脾切除患者和低丙种球蛋白血症患者易患带芽孢的细菌(包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和脑膜炎双球菌)所引起的感染。

2. 脑炎：常发生在接受大剂量细胞毒性药物治疗或T细胞毒性化疗的患者中。能够引起脑炎的有水痘-带状疱疹病毒(VZV)、多瘤病毒(JC病毒)、巨细胞病毒(CMV)、李斯特菌、单纯疱疹病毒(HSV)和人类疱疹病毒6型(HHV-6)。

3. 脑脓肿：免疫受损患者的脑脓肿可能由诺卡放线菌、隐球菌、曲霉菌或鼠弓形体所致。EB病毒相关性淋巴细胞增殖性疾病(EBV-LPD)患者临床表现严重。

• 肺部感染

1. 局限性肺部感染：常见致病菌有肺部病原菌、军团菌和分枝杆菌。

2. 结节性肺部感染：常提示有真菌感染。曲霉菌在中性粒细胞缺乏的患者中主要引起侵袭性疾病。由于这种病原体能侵入血管，因此它引起的疾病常表现为栓塞性或血栓性。曲霉菌感染的患者常表现为胸膜炎性胸痛和发热，咯血可能为预兆性体征。毛霉菌和诺卡放线菌也可以引起结节性肺部感染。

3. 浸润性肺部感染：常见的病原体有巨细胞病毒(CMV)、衣原体、肺囊虫、分枝杆菌和鼠弓形虫。在免疫力正常的患者中只引起上呼吸

道症状的病毒(如呼吸道合胞病毒和流感病毒),在免疫缺陷的患者中可能会引起致命性肺炎。

• 肾脏和输尿管感染:肾脏和输尿管感染通常发生在排尿受阻的肿瘤患者。念珠菌易感染肾脏,在免疫缺乏的患者可通过血行侵入,也可通过膀胱逆行感染。此外,腺病毒可能与出血性膀胱炎有关。

中性粒细胞缺乏患者发热的诊断和治疗

如图 90-1 所示,中性粒细胞缺乏患者发热的诊断和治疗中的一种诊疗规则。最初的抗菌治疗方案在有细菌培养结果后应加以修改。除非有临床或微生物检查依据,否则在治疗方案中加越来越多的抗生素并不一定正确。除合用 β-内酚胺类和一种氨基糖苷类抗生素外,单纯加抗生素的"双重覆盖作用",不但没有益处,反而可能增加药物的毒副作用。两性霉素 B 是治疗真菌感染的主要药物,吡咯类药物(如伏立康唑)也可以抗真菌。但目前尚无广谱抗真菌药。有时也需要进行抗病毒治疗,尤其是疱疹病毒类 CMV 和 HSV 感染时。抗生素(氟喹诺酮类)和抗真菌药(氟康唑)的预防性应用,可以降低感染的发生率。然而,上述两种方案都有副作用且能引起细菌耐药。因此,许多临床医生都只将上述两种方案保留到患者中性粒细胞缺乏时间延长的情况下使用。急性淋巴细胞性白血病(ALL)患者和所有接受含糖皮质激素的化疗方案治疗的患者都应预防卡氏肺囊虫感染。

器官移植患者的感染

器官移植术后感染应考虑器官供体和受体的感染,由于器官移植术后需应用免疫抑制剂,以提高移植器官的存活率,而这使得术后感染成为临床上一大难题。

骨髓移植(BMT)

骨髓移植术后,患者极易发生感染,且可以分为几个不同的感染阶段,见表 90-2。

• 细菌感染:在骨髓移植术后的第一个月,感染并发症类似于急性白血病病人接受化疗后粒细胞减少而发生的感染。因此,许多移植中心在进行化疗之时,就使用抗菌药物(如左氧氟沙星)进行预防,可以降低革兰阴性细菌的感染率。

• 真菌感染:预防性应用氟康唑时,患者更易出现耐药性真菌感染。在长期应用糖皮质激素或接受其他免疫抑制剂治疗的患者中,念珠菌和曲霉菌感染的几率增高,流行性真菌感染的几率也增高。预防性应用甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMX,160/800mg/天),可有效预防卡氏肺囊虫感染,服药一般从移植的一个月以后开始,至少持续 1 年。

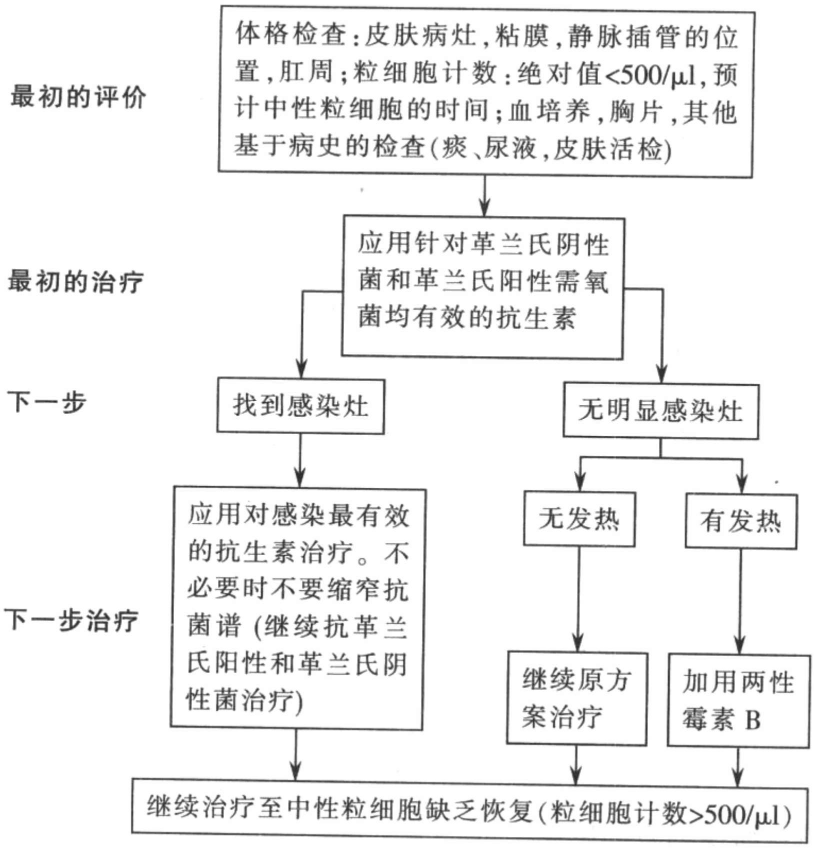


图 90-1 中性粒细胞缺乏患者发热的诊断和治疗中的一种诊疗规则。在发热的中性粒细胞缺乏患者的治疗中有几条指导原则：(1)最初的治疗方案非常重要的一点是应用同时针对革兰阳性菌和革兰阴性菌的抗生素。(2)单独应用氨基糖苷类或无抗革兰阳性菌活性的抗生素（如环丙沙星或氨曲南）远远不够。(3)应用抗生素时既应注意医院的流行病学，又应注意医院内的抗生素耐药谱。例如，在庆大霉素耐药的医院内，治疗方案中应考虑阿米卡星；若医院中有频繁的铜绿假单胞菌感染，最初治疗方案中应用抗此种细菌活性高的抗生素（如妥布霉素加上半合成青霉素）比较合理。(4)在许多医院中单独应用二代头孢是比较合适的初始治疗方案（如果耐药前可证明它的用途的话）。(5)许多标准的治疗方案都是为未接受过抗生素治疗的患者设计的。接受抗生素治疗的患者的发热继续发展，下一步治疗要受到影响（已接受抗生素治疗的患者的下一步治疗应针对耐药性病原菌和已知的引起感染的病原菌）。(6)随机实验表明，对于“低危险度”的发热的中性粒细胞减少的患者，口服抗生素的方案就很安全。院外患者预计中性粒细胞缺乏持续的时间不到 10 天、且没有并发症（如低血压、肺损害或异常疼痛），可以被划分为“低危险度”组，治疗方案可采用口服广谱抗生素。大量的研究

已经表明,这种治疗安全有效,至少在住院患者中如此;有关发热性中性粒细胞缺乏的院外患者的治疗也有少量研究,但其安全性的大规模随机试验的资料尚缺乏

表 90-2　骨髓移植后感染

感染部位	早期（移植后 1 月内）	中期（移植后 1～4 月）	后期（移植后 6 个月）
播散性	细菌(如需氧性革兰阴性菌和阳性菌)	细菌(如诺卡氏菌等放线菌属) 真菌(如念珠菌、曲霉菌)	荚膜菌(如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、脑膜炎球菌)
皮肤和粘膜	单纯疱疹病毒	人类疱疹病毒 6 型	带状疱疹病毒
肺	单纯疱疹病毒	病毒(如巨细胞病毒、人类疱疹病毒 6 型) 寄生虫(如鼠弓形虫) 真菌(如肺囊虫)	
肾			病毒(如 BK)
脑			寄生虫(如鼠弓形虫) 病毒(如 JC)

• 寄生虫感染:上述预防卡氏肺囊虫感染的措施,不仅可以保护病人免受鼠弓形体的感染,而且还可以预防诺卡放线菌、李斯特菌和后期肺炎球菌和流感嗜血杆菌的感染。

• 病毒感染:对血清 HSV 阳性的患者,预防性使用阿昔洛韦和泛昔洛韦可降低粘膜炎、肺炎和其他 HSV 性相关疾病的发生率。骨髓移植患者常预防性使用阿昔洛韦以预防带状疱疹病毒。HHV-6 的感染与肺炎的病程延长有关。巨细胞病毒感染(CMV)可引起间质性肺炎、骨髓抑制、结肠炎甚至导致移植失败。原发性 CMV 感染仅在供体为 CMV 血清阳性而受体为阴性时才成为同种异体移植的一个危险因素。严重的 CMV 疾病多见于同种异体移植患者,且常与移植物抗宿主疾病有关。有些移植中心在从移植开始至移植后 120 天内,采用静脉注射更昔洛韦或缬更昔洛韦来预防 CMV 疾病。这些预防措施只在抗原或 DNA 检查呈阳性的患者中使用。EBV-LPD、呼吸道合胞病毒、

副流感病毒、流感病毒和腺病毒的感染，在骨髓移植患者中都可能发生。另外，在某些移植患者的尿液中可发现BK病毒(一种多瘤病毒)。

实性器官移植

实性器官移植患者不需经历长期的中性粒细胞减少期，因此，引起这类患者感染的病原体与引起BMT患者感染的病原体有所不同。但是，与BMT患者相比，实性器官移植患者要经历较长期免疫抑制，因此，那些常引起慢性T细胞免疫功能受损病人感染的病原体，也常可引起实性器官移植患者的感染。

1. 可以根据移植术后时间的长短把感染分为几个阶段。

(1) 早期感染(移植术后1个月内)：这类感染常来自于手术切口或吻合部位。

(2) 中期感染(移植术后1～6个月内)：此阶段的感染表现与长期T细胞免疫抑制患者的感染相同。CMV感染表现为严重的全身性疾病或移植器官的局部感染。CMV复制的增加和移植排斥反应的加强，两者之间有着复杂的相互关系，加强免疫抑制，则增加CMV的复制，而后者又与移植排斥反应有关。为此，对器官移植患者应特别注意CMV感染的诊断、治疗和预防。

(3) 后期感染(移植术后6个月以上)：患者因缺乏细胞免疫，感染的特点主要为李斯特菌、诺卡放线菌、各种真菌和其他细胞内病原体。实性器官移植患者可发生EBV-LPD(常发生在移植器官内)。情况允许的话，可以通过减少或停止免疫抑制治疗来控制EBV-LPD。

2. 肾移植：在移植术后4个月内，使用TMP-SMX可降低感染的发病率。此外，更昔洛韦或缬更昔洛韦可以用来预防原发性或复发性CMV或其他疱疹病毒的感染。

3. 心脏移植：

(1) 早期感染：胸骨切口和纵隔感染是心脏移植术后的早期并发症，常见的病原菌主要为皮肤正常菌群、革兰阴性菌、真菌以及人型支原体。

(2) 中期感染：弓形体病的发生率很高。预防性使用TMP-SMX，可保护患者免受肺孢子虫属、奴卡菌和其他细菌所致的感染。CMV感染与心脏移植的不良后果有关。

(3) 后期感染：主要为EBV-LPD和卡氏肺囊虫感染。

4. 肺移植：

(1) 早期感染：肺炎和纵隔炎常见。

(2) 中期感染：在肺移植或心肺移植患者，由CMV引起的疾病常表现最为严重。如果供体或受体的CMV血清呈阳性，其CMV感染便极易发生，故应考虑预防用药。

5. 肝移植

表 90-3　肿瘤患者化疗期间的疫苗应用

疫　苗	适　应　证		
	强化化疗	霍奇金病	骨髓移植
7 岁以下小儿应用白百破三联疫苗（白喉、百日咳、破伤风，DPT）	根据需要使用原量或加大剂量	没有特殊性的建议	移植后第 12、14 和 24 个月
脊髓灰质炎病毒[a]	原量和加大量	没有特殊性的建议	移植后第 12、14 和 24 个月
B 型流感嗜血杆菌结合物[b]	全程原量，对儿童应用加大量	治疗前先免疫接种，3 个月后加强	移植后第 12、14 和 24 个月
甲型肝炎病毒	没有规定性的建议	没有规定性的建议	没有规定性的建议
乙型肝炎病毒	全程	没有特殊性的建议	移植后第 12、14 和 24 个月
23 价肺炎链球	每隔 5 年	治疗前先免疫接种，3 个月后加强	移植后第 12 和 24 个月
4 价脑膜炎双球菌	脾切除患者及居住在流行地区的患者，包括住集体宿舍的学生	脾切除患者及居住在流行地区的患者，包括住集体宿舍的学生	脾切除患者及居住在流行地区的患者，包括住集体宿舍的学生

续表

疫苗	适应证		
	强化化疗	霍奇金病	骨髓移植
流感病毒	季节性免疫接种	季节性免疫接种	季节性免疫接种
麻疹/腮腺炎/风疹	禁忌	禁忌	24个月后，患者无移植物抗宿主反应
水痘-带状疱疹病毒	禁忌	禁忌	禁忌

[a] 肝炎病毒疫苗禁忌；应用减毒活疫苗

[b] 应用于急性淋巴细胞白血病儿童患者时，应从生产厂家获取更多疫苗相关资料

(1) 早期感染:腹膜炎和腹腔内脓肿常见。肝移植患者有较高的真菌感染发生率。真菌感染的发生常与术前应用糖皮质激素或长期使用抗菌药物有关。

(2) 中期感染:胆管炎和病毒性肝炎是肝移植患者术后常见的并发症。预防 HBV 和 HCV 再次感染是一个难题。预防 HBV 感染,常静脉使用大剂量的 HBV 免疫球蛋白。其他抑制 HBV 和 HCV 的方案正在研究中。CMV 疾病主要发生在供体 CMV 血清阳性而受体 CMV 血清阴性的患者,肝移植中 CMV 疾病的严重程度一般较其他器官移植轻一些。

疫苗在免疫抑制患者中的应用

肿瘤患者和骨髓移植患者的疫苗应用见表 90-3。在实性器官移植患者,常规疫苗的预防接种和加强免疫应在免疫产生抑制之前完成。对服用免疫抑制剂的患者,肺炎球菌疫苗应每 5 年重复接种 1 次。接种肺炎球菌和脑膜炎奈瑟菌的混合疫苗是合理的。对接受免疫抑制治疗的实性器官移植患者不能接种活疫苗。

(刘丽君 译,魏来 校)

91　人类免疫缺陷病毒(HIV)感染和艾滋病(AIDS)

定义

最初,疾病控制和预防中心(CDC)经验性地将艾滋病定义为一种已存在的至少在一定程度上预示着潜在的细胞介导的免疫缺陷的能可靠诊断的疾病。但随着对致病病毒 HIV(以前被称为人类嗜 T 淋巴细胞病毒Ⅲ型 HTLV-Ⅲ或淋巴结相关病毒 LAV)的认识以及检测 HIV 感染的敏感性及特异性试验的出现,艾滋病的定义发生了根本性的改变。目前的监测系统是根据与 HIV 感染相关的临床表现及 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数将 HIV 感染者进行分类定义的。从实用的立场出发,临床医生可以将 HIV 感染看作是一个从原发感染(伴有和不伴有急性 HIV 感染综合征)到无症状感染状态到晚期疾病的疾病谱。

病原学

艾滋病是由人逆转录病毒 HIV-1 或 HIV-2 感染引起。HIV-1 最常见,呈全球性流行;HIV-2 与 HIV-1 核酸序列大约有 40%的同源性,与猴免疫缺陷病毒关系更密切,主要流行于西非。但目前 HIV-2 感染

在欧洲、南美、加拿大及美国也有报道。这些病毒可以通过性接触传播；可以通过血液、血制品或其他体液（如在吸毒者中共用污染的静脉注射针头）接触传播；也可在分娩期或围产期从母亲传播给婴儿；或通过乳汁传播。目前没有证据显示 HIV 病毒可以通过偶然的或家庭的接触或昆虫（如蚊子）进行传播。医护人员以及接触 HIV 感染标本的实验室人员存在明确的感染 HIV 的职业风险，但此风险不大。已被感染的医护人员通过各种有创操作将 HIV 传播给他或她的患者的风险是极低的。

流行病学

至 2003 年 1 月 1 日，估计美国已诊断的艾滋病人数累计为 886 575 例，其中约 57%已死亡。但过去的十年里，艾滋病死亡率大幅下降，这主要归功于强效的抗病毒药物的大量应用。估计美国现存活的 HIV 感染人数介于 85 万～95 万之间。男性同性恋者和静脉药瘾者（IDUs）一直是主要的危险人群。然而，通过异性性行为传播的病例数正在迅速增加，尤其在妇女人群中。静脉吸毒相关的病人主要分布在城内少数民族人群中，因此 HIV 感染及艾滋病对少数民族造成的负担不断的下降，不成比例，尤其在美国东北部及东南部城市更是如此。在以前接受过污染的血制品的个体中仍不断发现艾滋病患者，但目前在美国经此途径新发感染的风险却极小。HIV 感染及艾滋病呈全世界流行，尤其在发展中国家更为严重。目前估计全球 HIV 感染人数约 4000 万，其中 2/3 为亚撒哈拉非洲人，50%为妇女。

病理生理和免疫发病机制

HIV 感染疾病的特征性标志是严重的免疫缺陷，是由被称作为辅助和诱导 T 细胞的 T 淋巴细胞亚群的数量与质量的进行性缺陷导致的。该 T 细胞亚群细胞表面表达 CD4 分子，后者是 HIV 感染的主要细胞受体。CD4 受体必须与其辅助受体共存以使 HIV-1 有效侵入靶细胞。HIV-1 所需的两个重要的辅助受体是 CCR5 和 CXCR4，均属于具有 7 个跨膜区的 G 蛋白关联的受体家族。虽然 $CD4^+$ T 淋巴细胞和 $CD4^+$ 单核细胞谱系是 HIV 的主要靶细胞，实际上任何能表达 CD4 受体及其辅助受体的细胞均有被 HIV 感染的潜在可能。

原发感染　首发感染后，病毒感染 $CD4^+$ 细胞，可能是 T 淋巴细胞、单核细胞或骨髓起源的树突状细胞。无论是感染初期还是后期，淋巴系统都是 HIV 感染形成和传播的重要部位。最初，淋巴结结构是完整的，但最终它可完全破坏，淋巴结捕获病毒颗粒的能力下

降，从而使病毒载量在外周血细胞和淋巴结细胞之间维持动态平衡。

在原发感染过程中大多数患者经历了病毒血症期；这与一些患者的"急性逆转录病毒综合征"密切相关，类似于单核细胞增多症的感染症状(见下文)。此期在病毒向淋巴结和全身各处其他器官的扩散中起着重要作用，最终由于 HIV 特异的免疫反应的建立和淋巴组织捕获病毒颗粒可使病毒传播得到部分控制。

慢性和持续感染的建立 尽管原发感染后激起了机体强烈的免疫反应，但 HIV 病毒却不能从体内清除，极少发生例外。相反，慢性感染形成，这种状态可持续平均 10 年时间才出现临床表现。在临床潜伏期，$CD4^+$ T 细胞数量逐渐下降但几乎没有明显的临床表现；然而，通过检测血浆病毒和验证淋巴组织中病毒的复制几乎总能发现活跃的病毒复制。大约 1 年时的病毒血症的稳定水平被称为病毒调定点，该调定点对估计 HIV 疾病的预后及进展有重要的意义。感染 6 个月～1 年低病毒调定点的患者比高病毒调定点的患者进展为艾滋病的速度慢得多。

晚期 HIV 疾病 在未经治疗的或经治疗病毒复制未能控制的患者中(见下文)，一定时间后(通常为数年)，$CD4^+$ T 细胞计数下降至关键水平以下(小于 200/μL)，此时患者极易发生机会性感染。通过有效的抗逆转录病毒治疗可控制血浆病毒血症，即使在 $CD4^+$ T 细胞极端低下的患者，也可提高他们的生存率，虽然抗病毒治疗后这些患者的 $CD4^+$ T 细胞计数可能无明显升高。

HIV 感染免疫的免疫异常

在 HIV 感染者中已证实存在广泛的免疫异常。这种免疫异常既包括淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞和自然杀伤细胞(NK)功能的数量与质量的缺陷，还包括自身免疫现象的出现。

HIV 感染的免疫反应

HIV 首发感染后机体迅速对之产生了体液免疫和细胞免疫反应。体液反应包括具有 HIV 结合及中和活性的抗体，以及参与抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)的抗体。细胞免疫反应包括 HIV 特异性 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 淋巴细胞的形成，以及 NK 细胞和单核细胞介导的 ADCC 作用。$CD8^+$ T 淋巴细胞也可通过一种非溶细胞及非 MHC 限制的方式来抑制 HIV 复制。这种作用是由可溶性因子如 CC—化学趋化因子 RANTES、MIP-1 α和 MIP-1β介导的。

HIV感染的诊断

HIV感染的实验室诊断依赖于抗-HIV抗体的存在和(或)对HIV或它的一种成分的检测。

对HIV感染的标准筛查试验是用酶联免疫试验(EIA)进行抗-HIV抗体的检测。这种试验敏感性高(>99.5%)并有相当的特异性。大多数商业性EIA试剂盒对HIV-1和HIV-2的抗体均能检测到。免疫印记法(WB)是最常用的确认试验,能检测到特异分子量的HIV抗原的抗体。在HIV感染2周内开始出现HIV抗体,而且从最初感染到可检测到的抗体出现一般极少超过3个月。应用捕获试验(一种EIA方法)可检测HIV p24抗原。在感染最初的数周内血浆p24抗原水平即可升高,早于抗-HIV抗体的出现。在图91-1中对这些HIV感染的血清学诊断试验的使用指南进行了描述。

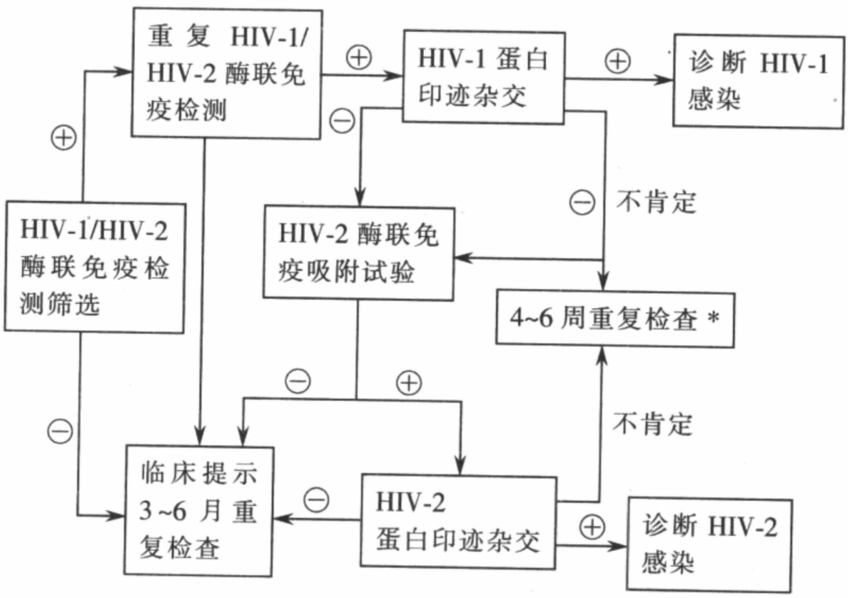


图91-1 诊断HIV-1或HIV-2感染血清学诊断流程图。* 应用蛋白印迹杂交持续4~6周不能确定HIV感染是不太可能的,然而依然需要在3个月内复查两次以排除HIV的诊断。也可以选择HIVRNA中的p24抗原诊断HIV-1感染

HIV可以从组织、外周血细胞或血浆中直接进行培养,但这最常用于科研中。应用逆转录酶PCR(RT-PCR)、分枝DNA信号放大系统(bDNA)或核酸序列依赖性扩增技术(NASBA)对HIV遗传物质进行检测。在EIA试验阳性或不能确定以及免疫印记试验(WB)不能确定

的患者中或在血清学试验可能不可靠的患者(例如低 γ 球蛋白血症的患者)中适合应用上述这些试验。

HIV 感染者的实验室监测

$CD4^+$ T 淋巴细胞计数和血浆 HIV RNA 水平的测定对 HIV 感染患者的常规评价和监测具有重要作用。$CD4^+$ T 淋巴细胞的计数被普遍认为预示着 HIV 感染者免疫的能力,在 $CD4^+$ T 细胞计数于艾滋病临床表现之间存在者密切的关系。当 $CD4^+$ T 细胞计数小于 200/μL 很容易感染卡氏肺孢子虫,而巨细胞病毒(CMV)感染和胞内鸟型分枝杆菌(MAIC)感染常发生于 $CD4^+$ T 细胞计数小于 50/μL 的病人。诊断 HIV 感染时应同时检测 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数,以后每 3 至 6 个月检测一次(对 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数正在下降的患者更应密切检测)。根据大多数实用指南,$CD4^+$ T 淋巴细胞计数<350/μL 是开始抗病毒治疗的一个指征。虽然 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数提供了病人当前的免疫状态,而 HIV RNA 水平则能预测随后 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数的变化,因此能判断临床预后。在诊断 HIV 感染时应同时检测血浆 HIV RNA 水平,在未治疗的病人中以后每 3 至 4 个月检测一次。血浆 HIV RNA 的水平也有助于判定是否进行抗病毒治疗(见下文)。在开始抗病毒治疗以后或治疗中出现任何变化时,均应监测 HIV RNA 水平,一般每 4 周监测一次;在抗病毒治疗出现疗效后,也就是新的 HIV RNA 稳定水平出现后,可以每 3~4 个月检测一次来评价抗病毒治疗的持续有效性。

通过基因型分析方法或表型分析方法可测定 HIV 病毒对不同药物的敏感性。这两个试验有助于鉴定病人既往接受过的抗逆转录病毒药物。当短期治疗后病毒载量仅有约 0.5-log 值下降时,专家们可进行耐药检测来增强他们的判断能力,而不是简单的根据既往用药史就采取更换药物。HIV 耐药检测对如何选择初始治疗方案的临床价值尚待进一步评价。

HIV 感染临床表现

在本章外将进行全面的讨论。下面仅对 HIV 感染后各期的主要临床表现进行概述。

急性 HIV(逆转录病毒)综合征 一般在初发 HIV 感染 3~6 周后约 50%~70%的病人患有急性综合征,表现为:发热、咽炎、关节痛、肌痛、淋巴结病变、斑丘疹、皮肤粘膜溃疡、恶心、呕吐、腹泻以及无菌性脑膜炎;持续 1~2 周,当 HIV 的免疫反应出现后病情自行缓解。随后大部分患者将进入临床潜伏期,偶有患者发生进行性免疫破坏以至临床

恶化。

无症状感染期 从 HIV 感染到艾滋病症状出现的时间长短因人而异，估计中位时间为 10 年。在无症状期，病毒活跃复制的病人常进展为 HIV 病变期，$CD4^+$ T 淋巴细胞计数下降。病变进展的速度与血浆 HIV RNA 水平直接相关。高血浆 HIV RNA 水平的患者比低 HIV RNA 水平的患者更快地发展为症状阶段。

症状期 在 HIV 感染过程中的任何时间均可出现 HIV 感染的疾病症状。一般，随着 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数的不断下降，临床表现也发生一系列变化。较严重的危及生命的并发症一般发生于 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数小于 200/μL 的患者。接近 60%的艾滋病患者直接死于前面列表中的细菌感染，而不是 HIV 感染。总的来说，病人存活时间越长，新的更完善的治疗措施及机会性感染的预防措施不断出现，HIV 疾病的临床表现更趋复杂。在 HIV 疾病中原发或继发并发症治疗的关键在于抗逆转录病毒联合治疗对 HIV 复制的有效控制以及对并发症所采取的预防措施。下面将对 HIV 感染症状期中出现的主要临床综合征进行概述。

• 持续性全身淋巴结肿大：除腹股沟淋巴结以外，其他两处或两处以上的淋巴结肿大，除 HIV 感染外无其他原因解释，持续 3 个月以上。多数患者疾病继续进展。

全身症状：发热持续 1 个月以上，体重下降超过 10%，无原因腹泻超过 1 个月。

• 神经病变：HIV 脑病（艾滋病痴呆综合征）最常见，其他的神经系统并发症包括机会性感染、原发性中枢神经系统淋巴瘤、中枢神经系统卡波氏（Kaposi）肉瘤、无菌性脑膜炎、脊髓病变、周围神经病变以及肌病。

• 继发感染性疾病：卡氏肺孢子虫（*P. carinii*）肺炎是最常见的机会性感染，疾病过程中约 80%的患者出现。其他常见的致病原包括巨细胞病毒（引起脉络膜视网膜炎、结肠炎、肺炎、肾上腺炎）、白色念珠菌（引起鹅口疮、食管炎）、胞内鸟型分枝杆菌（引起局限性或播散性疾病）、结核病分枝杆菌、新型隐球菌（引起脑膜炎、播散性疾病）、弓形虫（脑炎、脑内占位病变）、单纯疱疹病毒（严重的皮肤粘膜病变、食管炎）、隐孢子虫或贝氏等孢子球虫引起的腹泻、细菌性致病源（更常见于儿童病例）。

• 继发肿瘤：Kaposi 氏肉瘤（可出现于全身皮肤或各个内脏，比无 HIV 感染的患者表现出更凶险的临床过程），淋巴瘤（更常见于脑、骨髓、胃肠道的 B 细胞淋巴瘤）。

• 其他病变：在 HIV 感染的患者中还可见到各种器官特异的综合征，或者是 HIV 感染的原发表现，或者是治疗的并发症。

治疗

治疗的总体原则包括咨询、心理社会支持、筛查各种感染和了解有关 HIV 感染的疾病过程的全面知识。

抗病毒治疗(见表 91-1)

联合抗逆转录病毒治疗或高效抗逆转录病毒疗法(HAART)是 HIV 感染治疗的基础。抑制 HIV 病毒复制是延长 HIV 感染者生存时间及改善其生活质量的一个重要因素。不幸的是,关于治疗 HIV 疾病的几个重要问题至今仍没有明确的答案。这些问题包括什么时候应开始抗逆转录病毒治疗,什么是最好的 HAART 方案,什么时候治疗方案应有所改变和当需改变治疗方案时应改变哪一种药物。表 91-1 列出了目前已上市的治疗 HIV 感染的药物,主要分为三类:抑制病毒逆转录酶药物、抑制病毒蛋白酶药物、抑制病毒侵入的药物。在应用这些药物时必需考虑到药物与药物之间的众多的相互作用。HAART 方案广泛应用后遇到的一个重要问题就是出现了所谓的脂肪代谢障碍综合征,表现为高脂血症和脂肪分布异常。

核苷类似物　这些药物只用于与其他抗逆转录病毒药物联合治疗。唯一的例外是根据疾病分期不需抗逆转录病毒治疗的母亲在预防 HIV 母婴传播时可使用齐多夫定(AZT)单药治疗。最常与另一种核苷类似物及一种非核苷类逆转录酶抑制剂或一种蛋白酶抑制剂联合应用(见下文)。

非核苷类逆转录酶抑制剂　此类药物通过与 HIV-1 逆转录酶外部活性位点结合导致其构型改变而使之失活,逆转录酶功能破坏。此类药物作用非常强,但单药治疗却快速诱导耐药突变出现。目前已有奈韦拉平、地拉夫定、依非韦伦三种药物供临床使用。这些药物已被批准用于与其他抗逆转录病毒药物联合治疗。

蛋白酶抑制剂　此类药物可选择性抑制 HIV-1 蛋白酶,作用强,毫微克分子仍具有活性。不幸的是,与非核苷类逆转录酶抑制剂一样,使用此类药物单药治疗时,强效同时迅速伴随着耐药株的出现。因此,蛋白酶抑制剂仅被用于与其他抗逆转录病毒药物联合治疗。

HIV 侵入抑制剂　侵入抑制剂是最新型的抗逆转录病毒药物。此类药物通过干扰 HIV 与其受体或辅助受体结合而起作用,或通过干扰 HIV 的融合过程而起作用。目前可与 HIV-1 辅助受体结合的各种小分子物质正在临床研究中。此类第一个上市的药物是融合抑制剂 enfuvirtide。

表 91-1 应用于 HIV 感染中的抗逆转录病毒药物

药物	适应证	联合治疗剂量	支持数据	毒性
逆转录酶抑制剂				
齐多夫定（AZT，叠氮胸腺嘧啶，3′叠氮 3′-脱氧胸苷）	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗 HIV 感染 预防母婴之间的 HIV 传播	200mg，q8h 或 300mg，bid	在对 281 例患有 AIDS 或 ARC 的患者初期安慰剂对照试验中死亡为 19∶1。在 $CD4^+$T 细胞计数小于 500/μL 的患者中可减少进展为 AIDS，n=2051。 在$CD4^+$T 细胞计数≥200/μL 的妊娠妇女中，妊娠 14～34 周开始口服 AZT，分娩过程中加用静脉药，并给予婴儿口服 AZT，可使 6 周时的 HIV 传播率降低 67.5%（从 25.5%到 8.3%），n=363	贫血，粒细胞减少症，肌病，乳酸酸中毒，伴有脂肪变性的肝脏肿大，头痛，恶心。
地丹诺辛（videx，ddI，双脱氧肌苷，2′，3′-双脱氧肌苷）	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗 HIV 感染	缓冲片：为获得对胃酸的充分缓冲需服用 2 片，应当空腹服用，体重≥60kg 者，200mg，bid，体重<60kg 者，125mg，bid 肠衣片：体重≥60kg 者，400mg qd，体重<60kg 者，250mg，qd	对913 例曾用过 AZT 治疗的患者应用地丹诺辛单药治疗，临床疗效优于 AZT。对 1067 例 $CD4^+$ T 细胞计数在 200～500/μl 之间的 AZT 初治患者也证实临床疗效优于 AZT，且 ddI 单药与 AZT+ddI 及 AZT+ddc 的疗效相当	胰腺炎，周围神经病变，肝功异常，乳酸酸中毒，伴有脂肪变性的肝脏肿大

续表

药物	适应证	联合治疗剂量	支持数据	毒性
扎西他宾（ddC，HIVID，2′3′-双脱氧胞苷）	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗HIV感染	0.75mg，tid	对初治患者进行单药治疗时临床疗效优于AZT。对AZT不能耐受的晚期患者ddC疗效与ddI同样好。对AIDS或CD4$^+$T细胞计数<350/μL的患者，ddC与AZT联合临床疗效优于单独应用AZT	周围神经病变，胰腺炎，乳酸酸中毒，伴有脂肪变性的肝脏肿大
司他夫定（d_4T，Zerit，2′3′-双氢-3′脱氧胸腺嘧啶）	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗HIV感染	体重≥60kg者：40mg，bid， 体重<60kg者：30mg，bid	d4T治疗已用过24周或以上AZT的359例患者可使CD4$^+$T细胞计数发生改变，就此点而言优于AZT。在随机的12周研究中，AZT对照组CD4$^+$T细胞计数平均下降22/μL，而司他夫定治疗组CD4$^+$T细胞计数却平均升高22/μL。	周围神经病变，胰腺炎，乳酸酸中毒，伴有脂肪变性的肝脏肿大，神经肌肉进行性无力，脂肪萎缩
拉米夫定（Epivir，2′3′-双脱氧-3′巯基胞苷，3TC）	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗HIV感染	150mg，bid 或300mg，qd	拉米夫定治疗495例AZT初治的患者和477例AZT经治的患者可使CD4$^+$T细胞计数发生改变，就此点而言优于AZT单药治疗。到24周，AZT组患者的CD4$^+$T细胞计数仍处于基线水平，而AZT与拉米夫定联用组CD4$^+$T细胞计数较基线升高10～50/μL。与AZT单药治疗相比，AIDS或死亡的发生率下降54%。	

续表

药　物	适应证	联合治疗剂量	支 持 数 据	毒　性
恩曲他宾（FTC，Emtriva）	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗 HIV 感染	200mg，qd	在571 例初治患者中 FTC 联合 ddI 和 efavirenz 的疗效与 d4T 联合 ddI 和 efavirenz 的疗效相当。在至少应用 12 周 3TC 方案的 440 例患者中应用 FTC 联合 2DV 或 d4T+NNRTI 或 PI 与 3TC 联合 2DV 或 d4T+NNRTI 或 PI 的疗效相似。	
阿巴卡韦 Abacavir（Ziagen）	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗 HIV 感染	300mg，bid	在24 周时抑制病毒（每组约 60% 血浆 HIV RNA 小于 400 拷贝/ml）和提高 $CD4^+$ 细胞（每组约 100/μL）方面，该药+AZT+3TC 与印地那韦+AZT+3TC 疗效相当。	高敏感性反应（可致命），发热，皮疹，恶心，呕吐，不适或乏力，食欲下降。
替诺福韦（Viread）	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗 HIV 感染	300mg，qd	对经治病人将该药加入基础治疗方案中可使 HIV-1 RNA 水平下降约 0.6-log 值。	潜在的肾脏毒性
地拉夫定（Rescriptor）	当治疗得到保证时，与适当的抗逆转录病毒药物联合应用	400mg，tid	就治疗 52 周时抑制病毒方面而言，地拉夫定+ AZT 联用效果优于 AZT 单独应用。	皮疹，肝功能异常

续表

药　物	适应证	联合治疗剂量	支 持 数 据	毒　性
奈韦拉平（Viramune）	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗进行性的 HIV 感染	200mg/d×14 天，随后 200mg，bid	与核苷类药物联用时可提高 $CD4^+$ T 细胞计数，降低 HIV RNA 水平。	皮疹，肝毒性
依非韦伦 Efavirenz（Sustiva）	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗 HIV 感染	600mg，qhs	就24 周时病毒抑制（efavirenz 组病毒载量小于 50 拷贝/ml 的比例高一些，而印地那韦组中断治疗率比预计的要高，从而导致多数治疗失败）和 CD4 细胞升高（每组均有约 140/μL 的升高）方面，Efavirenz＋AZT＋3TC 疗效等同于印地那韦＋AZT＋3TC。	皮疹，烦躁不安，肝功能试验升高，嗜睡，异常多梦，抑郁
蛋白酶抑制剂				
甲磺酸沙奎那韦（Invirase，硬凝胶胶囊）	当治疗得到保证时，与其他抗逆转录病毒药物联合应用	600m g，q8h	大多数报道与 ddC 联用可升高 $CD4^+$ T 细胞计数和降低 HIV RNA 水平。与 ddC 联用相比单用任何一个药的首发的 AIDS 相关事件或死亡下降 50%。	腹泻，恶心，头痛，高糖血症，脂肪重新分布，脂质异常。
（Fortovase，软凝胶胶囊）	当治疗得到保证时，与其他抗逆转录病毒药物联合应用	1200mg，tid	与ddC 联合治疗可降低接受过硬凝胶胶囊的病人的死亡率和 AIDS 相关事件发生率。	腹泻，恶心，腹痛，头痛，高糖血症，脂肪重新分布，脂质异常。

续表

药物	适应证	联合治疗剂量	支持数据	毒性
利托那韦 Ritonavir(Norvir)	当治疗得到保证时，与其他抗逆转录病毒药物联合治疗 HIV 感染	600mg，bid	该药治疗 $CD4^+$ T 细胞计数小于 100/μL 的患者平均 6 个月，可使临床进展或死亡的累计发生率从 34%下降至 17%。	恶心，腹痛，高糖血症，脂肪重新分布，脂质异常，可能改变许多其他药物的血药浓度，包括沙奎那韦。
硫酸茚地那韦(Crixivan)	当治疗得到保证时，与其他抗逆转录病毒药物联合治疗 HIV 感染	800mg，q8h	与齐多夫定和拉米夫定联用时可使 $CD4^+$ T 细胞计数升高 100/μL 及 HIV RNA 水平下降 2-log 值。与齐多夫定和拉米夫定联合应用相比齐多夫定和拉米夫定单用时进展为 AIDS 或死亡的风险下降 50%。	肾结石，高间接胆红素血症，高糖血症，脂肪重新分布，脂质异常。
甲磺酸奈非那韦(Viracept)	当治疗得到保证时，与其他抗逆转录病毒药物联合治疗 HIV 感染	750mg，tid 或 1250mg，bid	与斯塔夫定联合应用时可使 HIV RNA 下降 2-log 值	腹泻，不成形便，高糖血症，脂肪重新分布，脂质异常

续表

药 物	适应证	联合治疗剂量	支 持 数 据	毒 性
安泼那韦(Agenerase) Fosamprenavir (Lexiva)	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗HIV感染	1200mg,bid 或 600mg,bid+利托那韦 100mg,bid 或 1200mg,qd + 利托那韦 200mg,qd 1400mg,bid 或 700mg,bid+利托那韦 100mg,bid	对初治患者,就病毒抑制而言,安泼那韦+AZT+3TC 优于 AZT+3TC(在 24 周二者使血浆 HIV RNA 水平小于 400 拷贝/ml 的比例为 53% 比 11%。)在两组中 $CD4^+$ T 细胞反应相似。对经治患者,安泼那韦+NRTIs 与印地那韦+NRTIs 在抑制病毒方面疗效相似(24 周血浆 HIV RNA 水平小于 400 拷贝/ml 的比例为 43%比 53%)。$CD4^+$ T 细胞反应印地那韦+NRTIs 组优于安泼那韦+NRTIs 组。	恶心,呕吐,腹泻,皮疹,口周感觉异常,肝功能化验升高,高糖血症,脂肪重新分布,脂质异常。
Lopinavir/ritonavir(Kaletra)	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗HIV感染	400mg/100mg,bid	治疗初治患者,Lopinavir/ritonavir+d4T+3TC 抑制病毒效果优于奈非那韦+d4T+3TC(40 周时 HIV RNA 小于 400 拷贝/ml 的比例为 79%比 64%)。两组 $CD4^+$ T 细胞增加疗效相似。	恶心,高糖血症,脂肪重新分布,脂质异常
Atazanavir (Reyataz)	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗HIV感染	给予依非韦伦同时,400mg,qd 或 300mg,qd+利托那韦 100mg,qd	在810 例初治患者的研究中,该药+AZT+3TC 疗效与依非韦仑+AZT+3TC 相当。在 467 例初治患者研究中,该药+d4T+3TC 疗效与奈非那韦+d4T+3TC 相当。	高胆红素血症,PR 时间延长,恶心,呕吐,高糖血症,脂肪异常分布

续表

药　物	适应证	联合治疗剂量	支持数据	毒　性
融合抑制剂				
Enfuvirtide (Fuzeon)	在经治患者，尽管正在进行抗逆转录病毒治疗但 HIV-1 仍明显复制时，与其他药物联合治疗。	90mg，SC bid	治疗经治患者，在最好的基础方案上加用 Fuzeon，疗效优于安慰剂组（24 周时 HIV RNA 小于 400 拷贝/ml 的比例为 37%比 16%；24 周时 $CD4^+$ T 细胞增加数为 71 比 35）。	局部注射部位反应，高敏感性反应，细菌性肺炎比例增加。

* 表中所有药物均已批准上市

注：ARC：AIDS 相关综合征；NRTIs：核苷类逆转录酶抑制剂

抗逆转录病毒治疗策略的选择

可用的抗逆转录病毒药物虽然众多,但有关的临床终点研究却相对缺乏,这使在治疗 HIV 感染者时确定抗逆转录病毒治疗的对象成为更富有争议的问题之一。

美国卫生福利部专家组已明确制订了 HIV 感染的治疗原则(表 91-2)。决定治疗时应清楚这样的事实,目前 HAART 治疗只能控制慢性感染,彻底清除 HIV 感染是不太可能的。因此,在 HIV 感染诊断后立即进行治疗是不明智的,治疗的决定应考虑到风险和利益的均衡。当前,对所有急性 HIV 综合征的病人、有艾滋病症状的病人、无症状感染期的病人但 $CD4^+$ T 细胞计数 $<350/\mu L$ 或 HIV RNA 水平 $>50\ 000$ 拷贝/ml 开始抗逆转录病毒治疗是合理的。另外,对无 HIV 感染的个体在高危险暴露 HIV 后可以给予疗程 4 周的治疗(见下文)。

表 91-2 HIV 感染的治疗原则

1. 不断进行的 HIV 的复制导致免疫系统损伤和向 AIDS 进展。
2. 血浆 HIV RNA 水平提示 HIV 复制的程度和 $CD4^+$ T 细胞破坏的速度;$CD4^+$ T 细胞计数提示当前免疫系统功能的水平。
3. 每个患者的疾病进展速度各不相同,应以血浆 HIV RNA 水平和 $CD4^+$ T 细胞计数为基础制定个体化的治疗。
4. 最大程度地抑制病毒复制是治疗目标之一;抑制的程度越大,耐药株出现的可能越小。
5. 最有效的治疗策略包括多种有效的抗 HIV 药物同时开始联合应用,应选择病人以前不曾使用过的药物,或选择与病人曾经使用过的抗逆转录病毒药物无交叉耐药反应的药物。
6. 联合治疗中的抗逆转录病毒药物应当根据最佳计划和剂量使用。
7. 可用的药物数量有限,抗逆转录治疗的任何决定对于病人未来的选择均有长期的影响。
8. 不论是否怀孕,妇女都应当接受最佳的抗逆转录病毒的治疗。
9. 同样的原则适用于儿童和成人。治疗 HIV 感染的儿童时应考虑到其独特的药理学、病毒学和免疫学。
10. 依从性是确保治疗方案产生最大疗效的一个重要因素。方案越简单,病人的依从性越好。

来源于 HIV 感染的治疗原则修改版,USPHS 和 Henry J. Kaiser Family Foundation

一旦决定开始抗病毒治疗，医生就必须决定在初始抗病毒方案中选择哪种药物。目前，两种核苷类似物联合一种蛋白酶抑制剂或者两种核苷类似物联合一种非核苷类逆转录酶抑制剂是两个最常用的初始治疗方案。但尚无明确数据显示这两种方案有本质区别。开始治疗后，预计1～2个月内血浆HIV RNA水平降低1-log值(10倍)，最终下降至50拷贝/ml以下。$CD4^+$ T淋巴细胞计数也可有100～150/μL的升高。许多医生认为，未能达到这个终点就预示着需要更换治疗。其他更换治疗的原因已在表91-3列出。因为治疗失败需调整治疗时，尽量提供一个至少包含两种新药的方案是至关重要的。由于药物毒性需调整治疗的患者，可以单纯替换此药物。

表91-3 HIV感染患者抗逆转录病毒治疗改变的指征

在初始治疗后的4周时血浆HIV RNA水平下降不到1-log值
从血浆HIV RNA的最低水平开始复制显著增加(定义为3倍或以上)，这不是由于并发的感染、疫苗接种或试验方法导致的。
$CD4^+$ T细胞数量持续下降
病情恶化
药物的副作用

* 一般说来，至少改变初始治疗方案中的两种药物才可能有效。但是，如因为药物毒性作出改变时，更换一种药物是合理的

来源于HIV感染成人和青少年的抗逆转录病毒药物应用指南，USPHS

继发感染和继发肿瘤的治疗

每种感染和肿瘤的治疗都是特异的。

继发感染的预防　很显然，对卡氏肺孢子虫肺炎(尤其当$CD4^+$ T细胞计数<200/μL)、禽类分枝杆菌复体感染、PPD阳性的结核分枝杆菌感染或免疫无反应状态但存在结核杆菌高感染风险的患者应采取原发预防。对$CD4^+$ T细胞计数>200/μL的所有患者一般推荐使用流感疫苗和肺炎球菌多糖疫苗。如果条件允许，对HIV感染的患者所患的每一个感染均应采取继发预防。

HIV和医护人员

医护人员有明确感染HIV的风险，但风险不大，可通过针头刺伤、大粘膜表面或者开放伤口暴露于HIV感染的分泌物或血制品的途径而感染。被确诊的HIV感染者的血液污染的物品刺伤皮肤后感染

HIV 的风险是 0.3%,而相同的情况下感染 HBV 的风险是 20%~30%。抗逆转录病毒药物在预防暴露后感染的作用仍存在争议。但美国公共卫生服务工作组建议职业暴露后应尽快给予预防性化疗。明确的治疗方案仍存在争议,但美国公共卫生服务指南推荐:(1)对一般暴露者采取两种核苷类逆转录酶抑制剂联合治疗 4 周,或(2)对高危险或其他复杂的暴露者采取两种核苷类逆转录酶抑制剂和第三种药物联合治疗 4 周。一旦做出治疗的决定,大多数医生对所有暴露者均采用后一种治疗方案。无论使用哪种方案,都应在暴露后尽快开始治疗。预防暴露是最好的策略,包括下述的一般预防方法及对针头和其他潜在污染的物品进行恰当的处理。对包括正在治疗 HIV 感染者在内的所有医护人员来说,TB 传播是另一个潜在的风险。故所有工作者均应了解自己的 PPD 状态,应每年检查一次。

疫苗

开发安全有效的 HIV 疫苗是当前研究的热点。正在进行大范围的动物实验,前景好的疫苗已在人体进行临床试验。

预防

教育、咨询、行为限制仍是预防 HIV 工作中的基础。禁欲是一种预防 HIV 性传播的唯一彻底方法,其他的措施还包括"安全性交"行为,例如避孕套与杀精子药壬苯醇醚-9(nonoxynol-9)联合使用。在静脉吸毒者中避免共用针头至关重要。如果可能,应避免 HIV 阳性的母亲进行母乳喂养,因为 HIV 病毒可以通过此途径传播给婴儿。

(房继莲 译,魏来 校)

92 医院获得性感染

医院获得性感染并不是指入院时就显示出来或潜伏着的疾病。据估计,每年在美国的医院里获得性的感染会影响到至少 2 000 000 患者,花费 4 500 000 000 美元,导致 88 000 例死亡。今年来,院内获得性感染甚至更加严重有以下几个原因:越来越多的免疫功能低下的患者;越来越多的病原菌对抗生素产生耐药性;越来越多真菌和病毒的二重感染;以及医院内越来越多的使用入侵性设备和操作。

院内获得性感染的预防

院内感染控制程序应用几种机制预防院内感染的发生。

- 监护:回顾微生物学的实验室检查结果,监测护理病房,以及运

用其他机制追踪记录入院后所获得的感染。以下感染是院内感染控制程序的焦点问题:死亡率很高的感染(比如院内获得性肺炎);会引起很高花费的感染(比如心脏外科手术后伤口感染);很难治愈的感染(比如抗生素抵抗的感染);引起反复发作的流行性疾病的感染(比如难治性梭状芽孢杆菌引起的腹泻);以及可以预防的感染(比如血管入侵性感染)。

• 预防和控制措施:注意手部卫生是最重要的预防交叉感染的措施。其他预防方法包括鉴定和消除传染宿主,以及尽量减少使用入侵性操作和导管。

• 限制感染传播的隔离方法

1. 有潜在感染的情况,比如与血液,体液,不完整的皮肤及粘膜接触时,预防标准应该用于每一位患者。手部卫生和应用手套预防标准很重要的组成部分;在某些特定病例的掩护物中,也会用到眼睛保护措施和长的防护服。

2. 基于传染的指导方针:经空气传播,飞沫传播,及接触传播的疾病的预防措施被用来阻止疾病从已感染的患者中传播。对于像水痘这样有多种传染途径的疾病可用多种预防措施来预防。因为抗生素抵抗的病原菌会出现在已感染患者的皮肤上,所以任何与此种已感染患者接触的人都应该注重手部卫生,并应用手套。长的隔离服也经常应用,尽管其在防止交叉感染中的重要性并不是十分清楚。

院内获得性及与器械使用相关的感染

尿路感染 约有40%～45%的院内获得性感染属于尿路感染。大多数院内获得性尿路感染与先前的器械应用或长期的导尿管应用有关。导尿管持续存在一天发生感染的几率为3%～10%。患者的细菌感染是通过尿道周围或尿道接触导尿管所致。通过症状可以估计出患者是上尿道感染比如侧腹疼痛,发热,白细胞增多。而下尿道感染的症状如排尿困难并不是插入尿管患者的可靠症状。如果怀疑是否感染,应该更换尿管,取刚排出来的尿液进行细菌培养;治疗开始实施时再次培养尿液以确定感染的持续性。应该检查尿沉淀作为感染的证据(比如脓尿)。只有到必要的时候再置导尿管(通过无菌操作),并且应该尽可能多的处理,如果困难,尽快撤去导尿管。男士用的外套式尿管(除非很仔细的维护)也像留置的尿管一样会引起感染。

肺炎 肺炎约占15%～20%的院内获得性感染,它增加了患者的住院时间和花费。患者吸入内源性或是院内获得性菌丛。危险因素包括潜在病原体的定居,比如先前的抗生素应用,污染的通气设备,或者胃内的PH值增加;甚至可以增加吸引术的危险,比如气管插管,意识水平下降,或者鼻胃管及气管内的管道;以及危害宿主肺部免疫防御机

制的某些条件，如慢性阻塞性肺疾患。诊断应该依据临床标准如发热，白细胞增多，脓性分泌物，以及 X 光片上新出现的或正在进行的肺的渗出性改变。通过对下呼吸道分泌物（确保不被上呼吸道分泌物污染）的检查寻找病因学；有诊断敏感性的定量培养应达 80%。带有鼻胃管的发热患者应该排除鼻炎和耳炎。感染病原体包括，特别是在 ICU 患者中，早期住院时的肺炎链球菌和流感嗜血杆菌，晚期住院时的金黄色酿脓葡萄球菌，绿脓假单胞菌，克雷白杆菌，肠道细菌，不动杆菌属，和其他的革兰阴性杆菌。预防措施应该把注意力集中在尽可能少用吸引术的仰卧位和背卧位，使用人工呼吸装置时要去精确无菌的操作。

外科伤口感染 占院内获得性感染的 20%～30%。外科伤口感染增加住院时间和花费。这类感染平均有 5～7 天的潜伏期，经常是或者出院后才显现出来，所以很难估计其发生率。常见的危险因素包括外科医生的技能缺陷，或者潜在的条件（如糖尿病或肥胖症），以及不适当的抗生素预防周期。其他因素包括导管的存在，手术前住院期的延长，消除的手术部位，手术的前一天，手术长时间的持续，和远距离部位的感染。伤口周边直径>2 厘米的红斑区，局部疼痛和硬结，波动，脓肿，或伤口的破裂都提示有感染。金黄色酿脓葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，以及肠道厌氧细菌是最常见的致病菌。在快速进展的手术后感染中，应关注 A 型溶血性链球菌或梭状芽胞杆菌的感染。治疗包括适当抗生素的应用，胆管引流或切除受感染或坏死的部位。

血管内操作的污染 血管内操作的污染引起多达 50%院内获得性菌血症；中央脉管内的导管占此类感染的 80%～90%。每年，美国有多达 250 000 例血液感染与中央脉管的导管有关，每次事故导致 12%～25%的死亡率和 25 000 美元的花费。病人经常表现出高热、红斑、脓液流出、硬结、触痛。如果没有其他细菌来源，提示是血管内感染。凝固酶阴性葡萄球菌，肠球菌，院内革兰阴性细菌和念珠菌属是和菌血症最为相关的病原菌。从外周血的细菌培养中分离出相同的细菌，和通过对导管尖取出标本的半定量或定量培养可以确诊。除了最初适当的抗生素治疗外，其他的考虑应该包括心内膜炎的危险（或者体内相当高的金黄色酿脓葡萄球菌菌血症），是否应用抗生素封管技术（同全身使用的抗生素一起，慢慢向导管内输入浓缩的抗生素溶液），以及是否移去导管（感染治愈后就有必要移去导管）。如果导管通过导丝放置，可以做导管尖的培养，然后把导管移至新的部位。移动导管过程中要进行精确的无菌操作并避开大腿部位，使经血管感染的风险降到最低。如果预期一个设备在某部位的停留时间>5 天，可以使用抗生素浸过的导管。

混杂感染 其他常见的医院内感染包括抗生素相关的难治性腹

泻，褥疮，鼻窦炎。

流行病学和出现的问题

• 水痘：如果接触了水痘-带状疱疹病毒（VZV），免疫功能低下的或者孕妇接触后考虑预防性使用水痘带状疱疹免疫球蛋白（VZLg）（或者在某些易感者中先给予阿昔洛韦），院内易感员工暂时休假 8～21 天（如果给予 VZLg，则应休息 28 天），应该常规给予 VZV 易感员工提供疫苗。

• 结核病：迅速识别和隔离病例，应用负压单人病房，100%排净气体，每小时 6～12 次换气，应用被认可的面罩，然后对与其接触的员工进行皮肤试验。

• A 型溶血性链球菌感染：发现一个感染者即应该迅速调查其健康护理工作者是否为携带者。员工如果被确认为携带者应该离开工作岗位直到细菌被清除。

• 曲菌病：此类感染与院内空气中灰尘的多少相关。

• 军团杆菌病：与饮用水供应的污染相关。

• 耐药菌感染：严格的感染控制措施和强力的抗生素使用政策是控制抗生素耐药的关键。

• 生物恐怖袭击预防：教育，有效的内部和外部交流制度，以及危险率估计的能力都是其主要特征。

（陈黎 译，魏来 校）

93 肺炎链球菌感染

病原学

肺炎链球菌（肺炎球菌）是一种革兰阳性球菌，呈链状排列，在血琼脂培养基上引起甲型溶血反应。几乎所有的临床致病菌株都有多糖荚膜，已确定的荚膜有 90 多种。

流行病学

肺炎链球菌寄居在 5%～10%的健康成人和 20%～40%各个时期健康儿童的鼻咽部。一旦发生定植，肺炎球菌在成人中常能持续生存 4～6 周，也可能持续到 6 个月以上。当密切接触时，细菌通过直接或飞沫传播，拥挤及换气不良可促进其传播。成人中的爆发曾发生在军营、监狱、无家可归者庇护所、护理之家等地。菌血症的感染率在 2 岁以下的儿童中最高，直到 55 岁时降到低点，此时发病率重新开始上升。成年人及 70 岁以上老人的肺炎球菌性肺炎年发病率分别约为

20/100 000 和 280/100 000。美国本土人、阿拉斯加本土人及美国的非洲人对侵袭性疾病常不易感。

发病机理

肺炎链球菌一旦定植在鼻咽部，就可能蔓延至邻近区域(例如，鼻窦)或被吸入细支气管或肺泡而引起感染。经血源播散至脑膜、关节和其他部位的病原常起源于呼吸道感染灶。肺炎球菌引起一种炎症反应，但是，当抗荚膜抗体缺乏时——其对肺炎球菌感染提供了最特异的保护——荚膜多糖将协助细菌对抗吞噬及杀伤作用。许多条件促使肺炎球菌易感染，疾病的危险因素包括对肺炎球菌的接触增加(例如，在日间护理中心、军队的兵营、监狱或无家可归者庇护所里)；先前的呼吸道炎症损伤(例如，流感或上呼吸道病毒感染、空气污染、过敏、吸烟、慢性阻塞性肺部疾病)；解剖学上的损伤(例如，硬脑膜裂伤)；抗体产生缺陷(例如，低或无丙球蛋白血症患者、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病、淋巴瘤)；脾功能缺陷(例如，无脾、镰状细胞病)；其他多因素条件(例如，婴儿或老年，慢性病及住院治疗，酗酒、营养不良、HIV 感染、糖皮质激素治疗、肝硬化、肾功能不全、糖尿病、贫血、冠状动脉疾病、疲劳和紧张状态)。脾缺失是造成爆发性肺炎球菌性疾病的因素。

特异性感染

中耳炎和鼻窦炎 肺炎链球菌是从急性中耳炎患者耳分泌物以及急性鼻窦炎患者鼻窦旁分泌物中最常分离到的细菌。(更多细节见 60 章)。

肺炎 患者常有发热、咳嗽、咳痰，明显的恶心、呕吐或腹泻。典型表现——急性起病，寒战、发热、咳嗽、血痰——目前已不常见。体检时，患者常出现幻觉和焦虑，伴随发热，呼吸急促及心动过速。查体肺部叩诊浊音，语颤增强，可闻及支气管管状呼吸音或湿啰音。胸腔积液常见，可引起叩诊浊音、呼吸音减弱和语颤消失。低氧血症可引起意识错乱，但此时也应考虑脑膜炎。约 2%病例并发脓胸。在 X 线片上，典型表现为气腔实变；约一半的患者为多叶病变。空气支气管征明显的病例不到一半，而在菌血症时更常见。白细胞增多(＞12 000WBCs/μL)常见；白细胞计数＜6000/μL 可能伴随着预后不良。若痰革兰染色见 PMNs＞25 个，鳞状上皮细胞＜10 个，轻度延伸的成对或链状排列的革兰阳性球菌，则强烈提示肺炎球菌性肺炎。痰培养比痰革兰染色对鉴别肺炎链球菌更敏感。约 25%的病例血培养阳性。

脑膜炎 肺炎链球菌是成人脑膜炎最常见的原因。感染来自直接扩散(例如，从鼻窦或中耳)或菌血症播散。肺炎链球菌也是复发性脑

膜炎最常见原因，其由头部外伤、脑脊液漏、硬脑膜破裂引起，临床和实验室特点与其他细菌引起的脑膜炎相似。患者有发热、头痛、颈项强直，且疾病进展24～48小时后出现意识障碍及反应迟钝。查体患者急病状态，颈项强直，CSF检查发现，脑脊液细胞增多，PMNs≥85%，蛋白含量升高[1.0～5.0g/L(100～500mg/dl)]，葡萄糖含量下降[1.7mmol/L(<30mg/dl)]。若未使用抗生素，在脑脊液革兰染色标本上可见到病原体。

其他综合征 肺炎链球菌通常可通过血源传播到达身体的无菌部位，常来自肺炎，偶尔来自隐性病灶。肺炎球菌性心内膜炎(一种急性感染，可导致心脏瓣膜迅速坏死)，心包炎，化脓性关节炎，骨髓炎，腹膜炎，输卵管炎，硬膜外和脑的脓肿及蜂窝织炎。肺炎球菌感染的罕见表现提示应考虑作有关HIV感染的检查。

Rx 治疗

青霉素曾是治疗的基石，但是在过去二十年，耐药性在缓慢上升。对其他抗生素的耐药性也同样存在。在美国，约20%的肺炎球菌菌株对青霉素中度敏感(MIC，0.1～1.0μg/ml)，15%耐药(MIC，≥2.0μg/ml)。这些标准基于治疗脑膜炎可达到的脑脊液水平。由耐青霉素菌株引起的肺炎仍常对每日24mU青霉素有反应。大多数对青霉素过敏的菌株对头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟和头孢泊肟敏感，耐青霉素肺炎球菌对头孢菌素类也常耐药。在美国四分之一的肺炎球菌菌株对大环内酯类耐药，其中大部分对青霉素也耐药；然而，90%以上的菌株对克林霉素保持敏感。新型喹诺酮类对肺炎球菌反应极好，但由于这些药物的广泛使用，耐药性正在显现。

肺炎

• 门诊治疗：阿莫西林(1g，q8h)应该有效，除非对青霉素高度耐药的菌株，对其可使用新型氟喹诺酮类(例如，加替沙星，400mg/d)。克林霉素对90%的病例有效；多西环素、阿奇霉素或克拉霉素可能对75%的病例有效。

• 住院治疗：对青霉素敏感或中度耐药的菌株，推荐使用β-内酰胺类抗生素，例如，青霉素(3～4mU q4h)，氨苄西林(1～2g，q6h)，头孢曲松(1g，q12～24h)。氟喹诺酮类(例如，加替沙星，400mg/d)提供了一个良好的选择，克林霉素为90%以上的病例提供了适当的治疗。由高度耐药的肺炎球菌引起的肺炎，既可选用万古霉素(500mg，q6h)也可选用一种喹诺酮类联合一种三代头孢菌素治疗。大多数病例应该以静脉途径开始治疗，治疗应持续到患者热退后至少5天。

脑膜炎　开始治疗应包括头孢曲松(1～2g,q12h)加万古霉素(500mg,q6h 或 1g,q12h)。两药均选用是因为头孢菌素似乎对大多数病例都有效且能很好地渗入脑脊液,同时,万古霉素覆盖所有菌株(包括那些青霉素和头孢菌素耐药的菌株),但显示不可预知的脑脊液渗透。若该菌株对头孢曲松敏感,可停用万古霉素;若它对头孢曲松耐药,则两药均要继续使用。推荐治疗 10 天。首次使用抗生素之前或同时应给予糖皮质激素治疗。

心内膜炎　在药敏实验之前,选用头孢曲松或万古霉素治疗。氨基糖甙类可用来协同治疗,但利福平或氟喹诺酮类与 β-内酰胺类抗生素有拮抗性。

预防

肺炎球菌多糖疫苗包含从 23 种最普遍的肺炎链球菌血清型获得的荚膜多糖。在 55 岁以下的人群中,至少 85%的人有效性≥5 年,但是保护浓度及持续时间随着年龄的增长逐渐下降,对肺炎球菌性疾病高危的患者(例如,衰竭的患者,慢性肺病患者,IgG 反应低下的患者)可能对疫苗反应不佳。然而,由于该疫苗的安全性及低成本性,仍被推荐使用。适用人群包括年龄 2 岁以上,对肺炎球菌感染的严重并发症有风险的患者(例如,脾缺失患者;患者年龄大于 65 岁;脑脊液漏、糖尿病、酒精中毒、肝硬化、慢性肾功能不全、慢性肺病或进展性心血管疾病患者);处于免疫低下状态,对肺炎球菌性疾病风险高的患者,例如多发性骨髓瘤或 HIV 感染;在遗传学上的高风险患者,例如美国本土人和阿拉斯加本土人;居住在疾病有爆发可能的环境中的患者,例如护理之家。有关疫苗再接种的建议不太明确;大多数专家建议在初次接种后 5 年至少复种一次。2 岁以下儿童应接种结合型肺炎球菌疫苗,它减少了该年龄段及整体人群(通过"群体效应")侵袭性肺炎链球菌病的发病率。

(朱建莹 译,魏来 校)

94 葡萄球菌感染

病原学

葡萄球菌是革兰阳性球菌,革兰染色呈葡萄样簇集且过氧化氢酶阳性(与链球菌不同),不动,需氧和兼性厌氧。金黄色葡萄球菌在 33 种葡萄球菌菌种中致病力最强,通过毒素介导及非毒素介导两种机制

致病。金黄色葡萄球菌通过凝固酶的产生与其他葡萄球菌(少数例外)相区别,它是一种将纤维蛋白原转化成纤维蛋白的表面酶。

金黄色葡萄球菌感染

流行病学　金黄色葡萄球菌是人类正常菌群的一个组分。多数常定植在前鼻部,也可定植在皮肤(尤其是受损时)、阴道、腋窝、会阴和口咽部。健康人中,25%～50%可能有金黄色葡萄球菌的持续或短暂的定植,这一比例在胰岛素依赖型糖尿病患者、HIV感染患者、静脉药瘾者、血液透析患者及皮肤损伤患者中尤其高。定植部位是未来感染的病原体潜伏灶。金黄色葡萄球菌是医院内感染的一个重要原因,同样也是社区获得性感染的原因。耐甲氧西林金葡菌(MRSA)在医院内常见,且在社区环境中逐渐流行。社区MRSA菌株对非β-内酰胺类抗生素保持敏感,反之,医院内的菌株常常对多数抗生素耐药。

发病机理　*侵袭性金黄色葡萄球菌疾病*　金黄色葡萄球菌是一种化脓性致病菌,以其致脓肿形成能力而著称。侵袭性金黄色葡萄球菌感染的发生,需经过下列部分或全部过程。

- 组织表面局部定植和接种:前鼻部是葡萄球菌在人类定植的主要部位。葡萄球菌也可被直接带到组织中(如小破损所致)或经过静脉导管途径进入组织。细菌附着在不同的组织表面,比如那些暴露的纤维结合蛋白、纤维蛋白原或胶原。金黄色葡萄球菌与凝固酶阴性葡萄球菌相似,可形成一种生物被膜。
- 侵入:细菌在感染部位复制,产生酶以促进其生存并通过组织表面向局部传播,或产生毒素。
- 逃避宿主防御和转移播散:金黄色葡萄球菌具有抗吞噬细胞的多糖微荚膜,能帮助其逃避宿主防御反应,并在脓肿形成方面起一定的作用;金黄色葡萄球菌还有在细胞内的存活能力。复发较常见,因为病菌可在不同的组织中以休眠状态存在,当条件适宜时再引起复发感染。

金黄色葡萄球菌感染的宿主防御反应　PMNs构成了对金黄色葡萄球菌感染最初的宿主防御反应。

金黄色葡萄球菌感染的高危人群

- 金黄色葡萄球菌的高危人群包括下列情况

1. 上皮细胞的完整性的急慢性破坏(例如,湿疹患者)。
2. 白细胞功能受损或吞噬细胞氧化杀伤力缺陷(例如,中性白细胞减少症患者,慢性肉芽肿病患者)。
3. 体内异物。

- 危险人群常存在对金黄色葡萄球菌感染易感性增加的多种因素,例如,糖尿病患者定植的几率增加;注射胰岛素可将病原带入组织;

白细胞功能可能受损。

毒素介导的疾病 金黄色葡萄球菌产生三种毒素：细胞毒素、致热毒素及剥脱性毒素。抗毒素抗体防止其遭受毒素介导的葡萄球菌病。肠毒素和中毒性休克综合征毒素 1（TSST-1）作为超抗原或 T 细胞有丝分裂原，引起大量炎症介质释放（例如干扰素），产生多系统疾病，包括发热、皮疹和低血压。

诊断 金黄色葡萄球菌感染可通过革兰染色及感染组织的显微镜检查易被诊断。病原体表现为大的成对或簇集的革兰阳性球菌，常规培养通常阳性，PCR 试验是正发展的快速检测方法。

临床表现 *皮肤和软组织感染* 易感因素包括皮肤疾病、皮肤损伤、注射及个人卫生差。此类感染以脓疱形成为特征。

- 毛囊炎 累及毛囊
- 疖 从滤泡扩大到引起真性脓肿，进一步发展引起损伤疼痛。
- 痈 常位于下颈部，更严重且疼痛，并由于合并损伤而蔓延至深部脂肪组织。

肌肉骨骼感染

- 金黄色葡萄球菌是骨髓炎最常见的原因，既可来自血源性播散，也可来自于某一软组织部位的邻近蔓延（例如，糖尿病或脉管性溃疡）。儿童血源性骨髓炎累及长骨，表现为发热、骨痛及不能负重，白细胞增多、ESR 增快、血培养阳性是其典型表现。成人血源性骨髓炎常累及脊柱，发生在心内膜炎的患者、经历血液透析的患者、静脉药瘾者或糖尿病患者中，可发生剧烈的背痛及发热。硬膜外脓肿是一种严重的并发症，除了骨髓炎的症状外，还可出现排泄及行走困难、神经根痛等症；若治疗不及时，可能会进展为神经系统的损害。来自邻近软组织感染的骨髓炎，提示骨暴露、瘘管引流、愈合不良或持续排液。
- 金黄色葡萄球菌也是儿童化脓性关节炎最常见的原因。成人金黄色葡萄球菌化脓性关节炎伴随着外伤或手术，或由血源性播散引起。
- 肌炎是一种骨骼肌感染，在热带地区及严重免疫功能低下的患者（包括 HIV 感染患者）中可见到。引起发热、肿胀及有关肌群疼痛，也常由金黄色葡萄球菌引起。

呼吸道感染

- 新生儿和婴儿：重症感染以发热、呼吸困难、呼吸衰竭为特征。胸部 X 线片可见到肺囊肿，可形成气胸或脓胸。
- 医院内肺炎：主要发生在 ICU 插管患者中。临床表现与其他医院内肺炎相似。患者表现为脓痰量增多，发热，新近出现的肺内浸润，可能进展为呼吸窘迫。
- 社区获得性肺炎：常发生在病毒感染后（例如，流行性感冒后）。

患者可表现为发热、血痰、中肺野肺囊肿或多发斑片状肺浸润。

菌血症和败血症 菌血症期间的迁徙性播散发生率估计高达31%。骨、关节、肾和肺最常受染。糖尿病、HIV感染、肾功能不全常见与金黄色葡萄球菌菌血症相关，并能增加并发症的风险。

感染性心内膜炎（亦见第85章）25%～35%细菌性心内膜炎病例是由金黄色葡萄球菌引起的。作为注射吸毒、血液透析、血管内植入物、免疫抑制的结果，发病率在逐渐上升。尽管使用有效的抗生素，死亡率仍为20%～40%。金黄色葡萄球菌性心内膜炎见于四种临床情况。

• 右侧静脉药瘾者相关性心内膜炎：患者表现高热、中毒症状、胸膜炎性胸痛、咳脓痰有时带血，胸部X光片可显示脓毒性栓塞：周围小的环状损害、可形成空洞。

• 左侧自体瓣膜心内膜炎：与有右侧疾病的患者相比，左侧自体瓣膜心内膜炎患者趋于年老，预后更差，并发症的发病率更高，包括周围栓塞、心功能失代偿及迁徙播散。

• 人工瓣膜心内膜炎：这种若出现在术后早期就会显著爆发的感染，死亡率高。瓣膜置换术通常是紧急状况时的优先选择，患者易形成瓣膜关闭不全和心肌脓肿。

• 医院心内膜炎：占金黄色葡萄球菌心内膜炎病例的15%～30%，与血管内装置使用增加有关。患者在感染前常病重，有许多共同致病条件，且疾病很难被识别。

尿道感染 由金黄色葡萄球菌引起的尿道感染不常见，与其他尿道病原体引起的尿道感染不同，由金黄色葡萄球菌引起的常由血源播散引起。

人工装置相关性感染 与凝固酶阴性葡萄球菌相反，金黄色葡萄球菌引起的感染更急，局部及全身症状进展迅速。成功的治疗常包括去除人工装置。

毒素介导的疾病

• 中毒性休克综合征（TSS）：葡萄球菌性中毒性休克综合征的患者可能没有葡萄球菌感染的临床表现。TSS由产生的肠毒素（许多非月经栓使用病例）或TSS-1（某些非月经栓使用病例及90%以上的月经栓使用病例）引起。月经栓使用病例发生在月经开始后2～3天，诊断基于一组临床表现，包括发热≥38.9℃（≥102℉）；低血压；弥漫性斑疹，累及掌心和足底，疾病开始1～2周后开始脱屑；多系统受累——例如，肝脏（胆红素和氨基转移酶水平≥2倍正常值），血液（血小板计数≤100 000/μL），肾脏（血尿素氮或肌酐≥2倍正常值），粘膜（阴道、口咽部或结膜充血），胃肠道（发病时呕吐或腹泻），肌肉（肌痛或血清肌酸磷酸激酶≥2倍正常值），中枢神经系统症状（定向力障碍或意识改变

而没有发现病灶);无其他疾病的证据。

• 食物中毒:由产毒素金黄色葡萄球菌的传播引起,其由被定植的食物操作者带入食物,然后在载体食物中产生毒素,例如蛋羹、土豆沙拉或加工过的肉类。虽然加热可杀死细菌,但热稳定性毒素不会被破坏。起病迅速,常呈爆发,进食污染食物后1~6小时内发病。主要症状和体征为恶心、呕吐,此外,还有腹泻、低血压、也可能发生脱水。无发热,症状在8~10小时内消失。

• 葡萄球菌烫伤样皮肤综合征(SSSS):多数常侵袭新生儿和婴儿。疾病范围从局部水疱到大面积表皮剥脱。皮肤脆弱、敏感,厚壁、充满液体的大水疱形成。轻微压力即可引起水疱的损伤破裂、剥脱、皮肤裸露时,诊断为尼科耳斯基氏征。

预防 注意洗手和适当的消毒隔离操作程序,可预防金黄色葡萄球菌感染的传播。莫匹罗星治疗以清除鼻部携带的金黄色葡萄球菌,从而减少了血液透析和腹膜透析患者中的感染率。手术患者中伤口感染率下降不明显,似乎仅限于被证实有金黄色葡萄球菌鼻部定植的患者中。

凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)引起的感染

凝固酶阴性葡萄球菌毒力不及金黄色葡萄球菌,但为人工装置感染重要而常见的原因。CoNS菌种中,表皮葡萄球菌引起大多数疾病。此种细菌是皮肤、口咽部及阴道菌群的一个正常组分。腐生葡萄球菌是泌尿道感染的一种原因。CoNS中的另外两个菌种,里昂葡萄球菌和施氏葡萄球菌毒力更强,可引起严重的感染,如自体瓣膜心内膜炎和骨髓炎。

发病机理 CoNS特别易于引起人工装置感染,因为它们能分泌细胞外多糖(粘液),在装置表面形成一种生物保护膜,以保护细菌免受宿主的防御反应,同时抵抗抗生素治疗,保证细菌生存。

临床表现 CoNS引起各种不同的人工装置相关性感染。局部感染征象常轻微,疾病进展缓慢,系统检查所见有限。发热和轻度白细胞增多可见。与人工装置无关的感染罕见,几乎5%的自体瓣膜心内膜炎病例是由CoNS的某些菌群引起的。

诊断 用标准方法很容易检测CoNS,但从定植中识别感染往往很难。血液和其他部位的标本经常被污染,真正的CoNS感染只占小部分。

Rx 治疗

在葡萄球菌感染的治疗中,需外科引流脓液。在多数人工装置感染的病例中,需除去装置,尽管某些CoNS感染可能需药物治疗。对

表 94-1 严重金黄色葡萄球菌感染的抗菌疗法[a]

敏感/耐药菌株	首选用药	备选方案	注释
对青霉素敏感	青霉素 G(4mU q4h)	萘夫西林(2g,q4h)或苯唑西林(2g,q4h),头孢唑林(2g,q8h),万古霉素(1g,q 12h[b])	对青霉素敏感的菌株不到5%
对甲氧西林敏感	萘夫西林或苯唑西林(2g,q4h)	头孢唑林(2g,q8h[b]),万古霉素(1g,q12h[b])	青霉素过敏症患者可用头孢菌素治疗,若该过敏症不包括过敏反应或速发反应;万古霉素是备选方案,在所选的需要最大杀菌活性的严重感染病例中,可能需要对β-内酰胺类抗生素脱敏治疗(例如,人工瓣膜心内膜炎[c])。A型β-内酰胺酶能迅速水解头孢唑林,降低其在心内膜炎中的治疗效力
耐甲氧西林	万古霉素(1g,q12h[b])	TMP-SMX(TMP,5mg/kg,q12h[b]),米诺环素(100mg,po,q12h),环丙沙星(400mg,q12h[b]),左氧氟沙星(500mg,q24h[b]),奎奴普丁/达福普汀(7.5mg/kg,q8h),利奈唑胺(600mg,q 12h除此外:400mg,q12h针对非复杂性皮肤感染);达托霉素(4mg/kg,q24h[b])针对复杂性皮肤感染;研究中新药:奥利万星,替加环素	在备选药物使用前,需作敏感性试验,辅助药(仅与其他抗生素联合使用),包括庆大霉素(1mg/kg,q8h[b]),利福平(300mg,po,q8h),夫西地酸(500mg,q8h;在美国,不常采用)。奎奴普丁/达福普汀是对抗耐甲氧西林菌株的杀菌剂,除非该菌种对红霉素或克林霉素耐药。新近的喹诺酮类在体外对耐环丙沙星菌株保持活性;治疗期间可能出现耐药性。许多情况下,不好评价辅助治疗的功效。利奈唑胺和奎奴普丁/达福普丁在体外对大多数VISA和VRSA菌株有效。见注解人工瓣膜心内膜炎[c]的治疗

续表

敏感/耐药菌株	首选用药	备选方案	注释
中度耐甲氧西林或完全耐万古霉素	不清楚	与对耐甲氧西林的菌株相似;选择敏感的抗生素	与对耐甲氧西林的菌株相似;选择敏感的抗生素
不清楚(例如,经验性治疗)	万古霉素(1g,q12h[b])	—	当菌株的敏感性不详时,应给予经验性治疗。因社区内耐甲氧西林菌种的发生率增加,对可疑的社区或医院获得性金黄色葡萄球菌感染,推荐使用万古霉素包括/不包括氨基糖甙

[a] 推荐剂量适用于肝肾功能正常的成人。除非另外说明,给药途径为静脉内

[b]肌酸酐清除率下降的患者,需调整剂量

[c]针对人工瓣膜心内膜炎的治疗,推荐庆大霉素(1mg/kg,q8h)与利福平(300mg,po,q8h)相加使用,如果肌酐清除率下降,庆大霉素的剂量需相应调整

注解:TMP-SMZ,甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑;VISA,对万古霉素中敏的金黄色葡萄球菌;VRSA,耐万古霉素金黄色葡萄球菌

金黄色葡萄球菌感染的抗生素治疗时间常需延长，尤其是在治疗开始后48～96小时血培养仍然阳性、社区获得性感染、可清除的感染灶未被清除、出现皮肤感染及栓塞现象。由于多重耐药菌群流行，抗生素的选择越来越困难。重症金黄色葡萄球菌感染的抗菌疗法已在表94-1中概述。对青霉素敏感的菌群不到5%，但当菌株敏感时，青霉素仍然是可选用药。耐青霉素酶青霉素，如萘夫西林或一代头孢菌素类，对耐青霉素菌株高度有效。医院环境中MRSA的发生率很高，且菌株对万古霉素中度或完全耐药。通常万古霉素比β-内酰胺类抗生素杀菌作用小，仍在有绝对适应证时才使用。在新的抗葡萄球菌药物中，奎奴普丁/达福普汀对所有菌株显示了杀菌活性，包括那些对万古霉素中度敏感者，但对耐红霉素或克林霉素的菌株显示抑菌性；利奈唑胺是抑菌剂，尚未被证实对深部感染有效，例如骨髓炎；达托霉素是杀菌剂，已被FDA批准用于复杂性皮肤感染。除β-内酰胺类抗生素或万古霉素外，其他供选方案包括喹诺酮类、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、米诺环素，但通常这些制剂抗葡萄球菌活性较弱。氟喹诺酮类的耐药性正逐渐上升。某些抗生素组合已被证实有协同作用：β-内酰胺类与氨基糖甙类；万古霉素与庆大霉素；万古霉素、庆大霉素与利福平(对抗CoNS)；万古霉素与利福平。

特定情况下可应用的特殊治疗

- 非复杂性皮肤软组织感染：通常口服药已足够。
- 自体瓣膜心内膜炎：一种β-内酰胺类抗生素，4～6周，加庆大霉素(1mg/kg，q8h)，3～5天。加用庆大霉素不能改变临床转归，但能减少菌血症的持续时间。如果是MRSA感染，推荐使用万古霉素(1g，q12h)。治疗应持续4～6周。
- 人工瓣膜心内膜炎：除抗生素外常需外科治疗。一种β-内酰胺类抗生素(若为MRSA则选用万古霉素)联合庆大霉素和利福平。
- 血源性骨髓炎或化脓性关节炎：对于儿童治疗4周已足够，但成年人需要更长的疗程。关节感染需要反复抽吸或关节镜检查来预防炎症细胞损害。
- 人工关节感染：环丙沙星加利福平的组合已被成功应用，尤其是当无法去除假体时。
- 中毒性休克综合征：最重要的是支持疗法以及去除月经栓或其他填充物，感染部位的清创术等。抗生素的作用不明确，但推荐使用克林霉素/半合成青霉素组合。使用克林霉素是因为它是一种蛋白合成抑制剂并被显示在体外可抑制毒素合成。注射免疫球蛋白可能有益。糖皮质激素的作用不明确。

(朱建莹 译，魏来 校)

95 链球菌/肠球菌感染和白喉及其他杆菌感染

链球菌/肠球菌感染

多数的链球菌是人类正常菌群的一部分，定植于呼吸道，胃肠道，泌尿生殖道。链球菌是革兰阳性球菌，在液体培养基生长成链状。大多数为兼性厌氧菌，相对少数的苛养菌需要增菌培养基来培养。在血琼脂培养基上会出现三种类型的溶血现象。

• β-溶血：在菌落周围发生完全溶血。在人类中，最常见的链球菌致病菌就是 β-溶血型链球菌，按 Lancefield 分类法又分为 A、B、C 和 G 型。Lancefield 分类法是依赖于细胞壁碳水化合物抗原来区分的。

• α-溶血：这部分溶血在血琼脂培养基上呈现草绿色外观。这种类型溶血通常见于肺炎链球菌和草绿色溶血链球菌。

• γ-溶血：不发生溶血。这种类型是典型的肠球菌和兼性厌氧链球菌。

A 族链球菌(GAS)

病原学和发病机理　GAS 常引起化脓性感染并伴随着感染后综合征比如急性风湿热(ARF)和链球菌感染后肾小球肾炎(PSGN)。A 族链球菌的主要表面蛋白为 M 蛋白和透明质酸多糖荚膜，这些蛋白可以使细菌免于吞噬细胞的摄入和杀灭。GAS 产生大量细胞外产物，具有局部和系统毒性，这些产物包括链球菌溶血素 S 和 O，链激酶、脱氧核糖核酸酶、致热毒素、后者往往引起急性猩红热甚至会导致中毒性休克综合征(TSS)和坏死性筋膜炎。

临床表现　*咽炎*　A 族链球菌引起的咽炎是儿童最常见的细菌感染。在引起年龄大于 3 岁的儿童的渗出性咽炎所有病因中 A 族链球菌就占了 20%～40%。通过呼吸道飞沫传播感染。潜伏期为 1～4 天，病人表现为咽痛、发热、寒战、不适及消化道症状。检查表现为咽部粘膜发红和肿胀，有咽后壁扁桃体脓性渗出和颈前淋巴结肿大、触痛。当病人伴有鼻炎、声音嘶哑、结膜炎或粘膜溃疡时则需要考虑是病毒感染引起的咽炎。快速诊断包括乳胶凝集法和酶联免疫法，这两种方法敏感性略有差异但都有较高的特异性。咽部培养是诊断的金标准。血清学检查如抗链 O 可以确诊病人过去是否感染过急性风湿热但对咽炎的急性诊断不起作用。大多数病人症状在 3～5 日后自发缓解。

℞ 治疗

治疗的首要目标是预防化脓性并发症。例如淋巴结炎，脓肿、鼻窦炎、菌血症、肺炎和急性风湿热。治疗无法防止链球菌感染后肾小球肾炎。推荐使用苄星青霉素 G 每次 1.2mU 肌注或青霉素 V(250mg 口服每日三次或 500mg 每日两次，疗程 10 天)进行治疗。大环内酯类如红霉素也可以应用，但是 A 族链球菌对这类药物的抗药性正逐年增加。一般没有症状的 A 族链球菌携带者不需要治疗；但当病人具有传染性时应服用青霉素 V(500mg 每日三次，疗程 10 天)加服利福平(600mg 每日两次)。

猩红热 猩红热由 A 族链球菌感染引发，常常合并咽炎和特征性的皮疹。(可能是对之前暴露于致热性外毒素 A、B 或 C 的高敏反应)。典型的皮疹出现于起病后的第 1-2 天，从上肢开始迅速蔓延至全身，但手掌和脚底不会触及。触摸皮肤呈典型的砂纸样改变。其他的皮肤特征包括草莓舌(舌苔上舌乳头肥大)和帕式线(皮肤皱褶处红线)。皮疹存留 6～9 天后有手掌和脚底皮肤脱落。猩红热较过去少见。

皮肤软组织感染 有关临床表现及治疗的讨论参见第 89 章。

1. 脓疱疹：表浅皮肤的感染，偶尔由金黄色葡萄球菌引起。多见于儿童，好发于温暖的季节，在环境卫生条件差的地方易发。脓疱疹好发于皮肤的浅表区域，口鼻周围和小腿处。红色丘疹损害随后迅速发展成脓疱疹，破裂后逐渐愈合结痂。病人通常不发热。治疗应选用对金黄色葡萄球菌和链球菌都有作用的药物，双氯青霉素或头孢菌素 IV(250mg，qid，疗程 10 天)。百多邦软膏对面部皮肤很有效。A 族链球菌致脓疱疹常伴有链球菌感染后肾小球肾炎(PSGN)。

2. 蜂窝织炎：A 族链球菌致蜂窝织炎通常发生在淋巴管路受阻的解剖位置。比如蜂窝织炎多发生在乳房切除术及腋窝淋巴结剥离术后的同侧前臂。病原菌由皮肤的破损处进入体内，但可能与蜂窝织炎发病部位相距很远。A 族链球菌可能快速导致术后伤口感染。丹毒，一种形式的蜂窝织炎，一般感染面颊部或下肢，几乎全部都由 A 族链球菌感染引起。病人表现为进行性、急性发作的高亮红肿与正常皮肤边界清楚伴有疼痛发烧。症状持续数小时，起病 2 到 3 天后形成水泡和大疱。经验治疗蜂窝织炎一般是针对 A 族链球菌和金黄色葡萄球菌用药。由 A 族链球菌引起的丹毒和蜂窝织炎用青霉素(1～2mU 静脉输液每 4 小时一次)。缓解疾病治疗可用普鲁卡因青霉素(1.2mU 肌肉注射每日两次)。

3. 坏死性筋膜炎：坏死性筋膜炎中约有 60%由 A 族链球菌引起。立即实施外科清创术很关键，同时应用青霉素 G(2～4mU 静脉输液每

4小时）。加用克林霉素（600～900mg每8小时）。

肺炎和脓胸 A组链球菌偶尔可引发肺炎。其发病或急或缓。表现为：胸膜炎性疼痛、发热、寒战、呼吸困难；约有50%的病人合并胸腔积液，而且胸水都是有菌的，应尽快引流避免形成脓腔。咳嗽表现可不突出。

菌血症 大多数的菌血症很容易鉴别。菌血症偶尔由蜂窝织炎引起，时常由坏死性筋膜炎引起。如果起因不明显，诊断排除心内膜炎、隐匿性脓肿或骨髓炎就十分有必要。

产后脓毒病 在无抗生素的年代较常见。现在已经不多见了。一些A族链球菌引起产后脓毒病的爆发主要起源于产房的无症状带菌者。

中毒性休克综合征 表95-1 给出了链球菌中毒综合征的定义。

表95-1 链球菌中毒性休克综合征的定义[a]

Ⅰ. 分离出A族链球菌

从无菌部位（血、脑脊液、胸水或腹水、组织活检、外科伤口）

从有菌部位（咽、痰、阴道、皮下组织）

Ⅱ. 产生临床表现

低血压，成人收缩压低于90mmHg，儿童低于年龄5个百分点；

2个或多于2个体征

肾衰：成人肌酐≥177μmol/L（≥2mg/dl），按年龄至少大于上限的2倍，原有肾脏疾病的患者，大于基础水平2倍或更多；

凝血异常：血小板低于10万或伴有血管内凝血，PT延长，低纤维蛋白血症、FDP增加；

肝病：SGPT、SGPT或总胆红素大于正常上限的2倍，对于原有基础肝病的患者，应大于原基础水平的2倍；

ARDS：急性发作的弥漫性肺渗出和肺水肿，无心功能衰竭，或急性外周水肿导致的急性弥漫性毛细血管渗出或低蛋白血症导致的胸水、腹水；

全身红斑样皮疹，可伴有脱屑；

软组织坏死，包括坏死性筋膜炎、肌炎和坏疽。

[a] 一种疾病符合ⅠA，ⅡA，ⅡB标准即为确定疾病。一种疾病符合ⅠB，ⅡA，ⅡB标准即为可能确定疾病，如果没有其他的病原学诊断标准即为确定疾病

化脓性外毒素A和其他外毒素充当超抗原激发T淋巴细胞释放免疫细胞活素从而引起这一系列综合征。与金黄色葡萄菌感染的中毒休克综合征不同的是，大多数链球菌感染中毒性休克综合征的患者表

现为菌血症。通常不会表现为疹子。一般表现为软组织感染(蜂窝织炎、坏死性筋膜炎或肌炎。)链球菌引起的中毒性休克综合征的死亡率约为30%,大多数死亡都源于休克和呼吸衰竭。治疗应给予青霉素G(2～4mU静脉注射每4小时)加上克林霉素(600～900mg每8小时)。重症患者可以静脉注射2g/kg的免疫球蛋白作为辅助治疗。

C和G族链球菌

C和G族链球菌引起的感染与A族链球菌引起的感染很相似。C族链球菌是引起家养动物感染的最常见致病菌,尤其在马、牛中更多见,同时由于人类与动物接触或服用了未经巴氏消毒的牛奶,本菌还可以导致人类感染。G族链球菌引发菌血症或化脓性关节炎的可能性大于C族链球菌。菌血症多发生于年老体弱或合并慢性疾病的患者。治疗方案同A族链球菌引发的感染。化脓性关节炎患者应予静脉点滴青霉素治疗(1～4mU静脉注射,q4h)。因为一些病人对单独使用青霉素反应差,医生往往推荐C、G族链球菌性心内膜炎或化脓性关节炎者加用庆大霉素治疗。关节感染的患者常常需要反复的吸引、开放引流治疗。

B族链球菌(GBS)

B族链球菌是导致新生儿败血症和脑膜炎的致病菌,它还是引起妇女围产期发热的主要原因。

新生儿感染 先发感染发生在出生后第一周,多于出生后20小时发病。感染是出生时经过母体产道时获得。新生儿表现为呼吸窘迫、嗜睡、低血压、菌血症,有1/3到1/2合并肺炎,1/3伴有脑膜炎。

后发感染发生在1周到3月龄的婴儿,好发于3～4周的新生儿。脑膜炎是后发感染的最常见的临床表现形式。新生儿表现为嗜睡、发热、过敏反应、食欲下降,也有癫痫发作的可能。

Rx 治疗

在培养药敏结果没出来时可选用青霉素或氨苄西林,加庆大霉素联合应用治疗。当患儿有菌血症或软组织感染,应予200 000U/kg/天剂量的青霉素治疗;如为脑膜炎,青霉素剂量为400 000U/kg/天,应治疗至少14天。多数医师建议继续应用庆大霉素直至有明显的临床症状好转。

预防在带菌的母亲(占女性的5%～40%)分娩时约有一半的婴儿经过阴道时带上B族链球菌,但仅有1%～2%的婴儿感染。B族链球

菌新生儿感染的高危因素包括：早产、胎膜早破(分娩前大于 24 小时)、难产、发热、绒毛膜炎等。对高危因素的带菌母亲进行鉴别判断，并在分娩时进行预防性的服用氨苄西林或青霉素可以降低新生儿感染的危险。现在推荐怀孕妇女在怀孕 35～37 周时，取阴道和肛门阴道间区域标本进行 B 族链球菌筛查。对既往有过分娩婴儿 B 族链球菌感染发生的孕妇和妊娠期间有查出 B 族链球菌菌尿的孕妇以及有上述危险因素但没有培养结果的孕妇应接受产时预防(一般使用 5mU 的青霉素 G，后给予 2.5mUq4h 直至分娩)。头孢唑林也可以预防。如果孕妇对青霉素过敏，而且分离出来的 B 族链球菌证实敏感，可以使用克林霉素或红霉素，否则就使用万古霉素。

成人感染　B 族链球菌引起成人感染主要在怀孕和分娩期。其他 B 族链球菌引起的感染多发生于老年特别是伴有隐性疾病的像糖尿病或恶性肿瘤。最常发生的有蜂窝织炎、软组织感染、泌尿道感染、肺炎、心内膜炎和化脓性关节炎。局部感染可予青霉素 12mU/d 治疗。如合并心内膜炎或脑膜炎应予 18～24mU/d 的青霉素治疗。对青霉素过敏者可选用万古霉素。

肠球菌和非肠球菌 D 族链球菌

肠球菌　*流行病学*　肠球菌属中对人类致病的病原菌包括粪肠球菌和屎肠球菌，感染好发于年老体弱、皮肤粘膜有损伤或抗生素应用后菌群失调者。

临床特征　肠球菌导致的尿路感染常见，尤其在接受过抗生素治疗、尿路器械检查后更为常见。菌血症多由静脉导管肠球菌感染引发。约 10%～20%的细菌性心内膜炎(不论天然还是人工瓣膜)由肠球菌引起，其表现多为亚急性，但当瓣膜损伤后可呈急性进展。肠球菌还可以引起胆道感染混合感染。此外肠球菌还可以从包括肠道菌群在内的多个部位中分离到，如腹部手术伤口、糖尿病足的溃疡面。

℞ 治疗

治疗较复杂，单用青霉素不能完全杀死肠球菌。除了肠球菌引起的尿路感染外，发生耐药的情况越来越多见。

- 心内膜炎和脑膜炎可用青霉素(3～4mU q4h)或氨苄西林(2g，q4h)加庆大霉素(1mg/kg，q8h)，治疗 4～6 周。青霉素过敏的患者可用万古霉素。
- 庆大霉素耐药(MIC>2000μg/ml)越来越常见。如果庆大霉素耐药株对链霉素敏感，可用链霉素替换。

• 青霉素或氨苄西林耐药：如果耐药是由于产β-内酰胺酶引起的，可应用β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂或亚安培南联合应用庆大霉素。另外，可用万古霉素加用庆大霉素。

• 万古霉素和青霉素耐药：奎奴普丁/达福普汀对万古霉素和青霉素耐药的屎肠球菌有效。利奈唑胺，噁唑烷酮类抗生素可以有效针对万古霉素和青霉素耐药的所有肠球菌。

其他D族链球菌 牛型链球菌可引起胃肠道肿瘤和其他肠道损害，>60%的患者存在牛型链球菌心内膜炎。对牛型链球菌，青霉素可以有效地治疗。

草绿色链球菌

一些草绿色链球菌菌株为口腔内正常菌群，可在牙齿和齿龈内生长。一过性草绿色链球菌菌血症可由刷牙、使用牙线造成的小损伤引起。草绿色链球菌易引发心内膜炎。草绿色链球菌可从鼻窦、脑脓肿或肝脓肿部位分离，常见为混合细菌感染的一部分。

草绿色链球菌菌血症好发于中性粒细胞减少的患者。一些患者有发热或休克等中毒症状。尤其是骨髓移植或肿瘤大剂量化疗后。草绿色链球菌的危险因素包括：大剂量使用甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑、氟喹诺酮类抗菌药物后，粘膜炎、应用抗酸制剂和抗组胺剂治疗后等。

米勒链球菌（中间链球菌或血液链球菌）这些致病菌的溶血方式和引起疾病的临床表现与其他草绿色链球菌不同。这样的菌株常常引起化脓性感染，可发生脑、腹内脏器的脓肿。感染也多发于呼吸道，引起肺炎、脓胸或肺脓肿。白细胞减少患者在培养药敏结果报告出来前，应用万古霉素试验性治疗，其他患者用青霉素治疗。

营养类链球菌

以前被认作是营养发生变异的链球菌现在被分类为 *Abiotrophia* 属。这些难养的细菌需要在营养丰富（需要有 VitB6）的培养基上才能生长。这类细菌引起的心内膜炎比草绿色链球菌性心内膜炎更加难治，且很容易复发。建议庆大霉素（1mg/kg，q8h）加用青霉素治疗。

白喉

定义 白喉是白喉捧状杆菌引起的皮肤、粘膜局部感染，感染部位出现一种特异性伪膜。部分白喉棒状杆菌能产白喉毒素，可致心肌炎、多发性神经炎和其他系统中毒症状。

病原学 白喉棒状杆是一种棒状、需氧、不动的、革兰染色阳性杆

菌，培养基上常常成簇或平行排列。

流行病学 白喉通过人与人近距离的接触传播。由于常规免疫每年在美国只有不到 5 例患者被诊断为白喉。在美国发病患者多为老年人、酗酒者、社会经济状况差的居民还有当地土著居民。

临床表现 *呼吸道白喉* 典型的上呼吸道白喉有 2～5 天的潜伏期，起病缓慢，表现为咽喉痛、低热，扁桃体、咽部和（或）鼻部有一层附着的伪膜。不同于 A 族链球菌引起的咽炎，这层假膜常常蔓延超过扁桃体界限，扩散到软腭、腭垂，扩散伴有严重的中毒表现。剥离伪膜经常会造成出血。不到一半的患者表现为吞咽困难、头痛、声音嘶哑。不到 10% 的患者会有颈部水肿、呼吸困难，研究结果表明这些会增加死亡率。

并发症

- 呼吸道梗阻：由于伪膜肿胀和腐肉的生成造成。
- 心肌炎：1/4 的住院病人可有心脏节律异常、传导障碍、心肌病表现，一般在 4～5 日内死亡。
- 多发性神经炎：多发生于白喉病后 3～5 周，经历过一段无痛的过程。一般先开始出现齿龈、舌、面部麻木症状，而后出现四肢末端感觉异常、脑神经功能障碍、肌肉无力、感觉障碍。多发性神经炎后 7～9 周可由于自主神经紊乱造成低血压。大多数幸存者可以痊愈。
- 肺炎在死亡病例中占一大半。

预后 病死率在疾病的第一周最高；“牛颈”白喉病人（伪膜蔓延、呼气恶臭、扁桃体和腭垂进一步肿胀、声音嘶哑、颈部淋巴结肿胀、下颌下和前颈部明显肿胀及出现严重中毒症状），心肌炎患有室性心动过速、心房颤动和完全性心脏传导阻滞，喉和气管支气管受累病人，婴儿和年龄大于 60 岁老年病人及酗酒者，其死亡率也增加。

诊断 疾病的确诊依赖于临床表现和从局部破损处分离到白喉杆菌，或依赖于组织病理学。从鼻子、咽喉及粘膜（尽可能在粘膜下）取标本送去培养。除了非选择性培养基，必要情况下应选用恰当的选择性培养基。

℞ 治疗

白喉抗毒素是治疗中最重要的成分，应该尽快给予应用。因为抗毒素源于马血清，必须在治疗前对病人做可能的过敏反应实验。对速发型超敏反应病人在给予足量抗毒素治疗之前应该先给予脱敏治疗。要想获取抗毒素可以联系 CDC 的国立免疫规划处。用红霉素（口服或肌注；最大剂量 2g/d）或普鲁卡因青霉素 G（600 000U/d 肌注体重＞10kg 的患者）来预防接触感染。利福平和克林霉素为备选方案。病人应进行隔离并给予支持治疗。

预防 DTap(白喉、破伤风和非细胞性百日咳疫苗)推荐给7岁以下的儿童做最初免疫。Td(破伤风-白喉类毒素疫苗)推荐作为常规间隔10年的成人加强免疫用或作为有破伤风伤口免疫用。与呼吸道白喉患者密切接触的应该取喉部鼻部的标本进行白喉杆菌的培养,同时给予7～10天的长效青霉素或口服红霉素预防,如果发病应给予抗毒素治疗。

其他棒状杆菌感染

棒状杆菌是正常菌群中常见的菌种。在过去几十年中,棒状杆菌引起的感染越来越多见。一旦分离出来棒状杆菌,不要马上认为是污染而弃掉。如果棒状杆菌是从正常无菌的部位被分离出来或在恰当留取的标本中生长占主要优势或是在尿液培养出来的唯一细菌时,棒状杆菌应当被鉴定到种的水平。*C. jeikeium* 棒状杆菌定植于肿瘤患者或严重免疫缺陷的患者体内会引起严重的脓毒病、心内膜炎、器械相关性感染、肺炎、软组织感染。*C. urealyticum* 是引起院内尿路感染的原因。溶血隐秘杆菌可以引起咽炎和慢性皮肤溃疡。

Rx 治疗

C. jeikeium 和 *C. urealyticum* 对大多数抗生素耐药。在没有药敏结果时,万古霉素通常作为经验用药。如果是由于器械相关的感染建议撤去器械。*A. haemolyticum* 由于已经有青霉素治疗失败的报道,溶血性不动杆菌感染用红霉素治疗。

(田敬华 译,魏来 校)

96 脑膜炎球菌和李斯特菌感染

脑膜炎球菌感染

病原学和流行病学 脑膜炎奈瑟菌(*Neiseria meningitidis*),又称脑膜炎球菌,是两种致死性疾病的病原体,即脑膜炎和暴发性脑膜炎球菌血症。脑膜炎球菌是革兰阴性需氧性双球菌,具有荚膜多糖。血清群以A,B,C,Y和W-135为主,每年全世界范围内有300 000到500 000个病例,其中90%以上是由这5群引起的。撒哈拉沙漠以南非洲地区的反复流行常由A群引起,美国的散发病例常由B群引起,暴发病例多由C群感染所致。这种疾病在婴幼儿和儿童期中发病率较高,在青春期出现第二个流行高峰,主要与住于宿舍或人员密集有

关。脑膜炎球菌在人群中通过呼吸道飞沫传播，在鼻咽部和咽喉部可持续无症状存在数月。在非流行区域，10％的健康人中可分离到该菌。感染的易感因素包括：接触过脑膜炎球菌病的病人或携带者，居住拥挤，主动或被动吸烟，近期有上呼吸道病毒感染史。

发病机制 脑膜炎球菌自上呼吸道入侵，主要感染无纤毛的粘膜细胞，由此进入粘膜下，并进入血液循环。如果细菌增殖量小，则局部定位于脑脊膜。如果细菌增殖迅速，则发展为脑膜炎球菌血症。脑膜炎球菌血症的发病率和死亡率与血中内毒素的水平有关，脑膜炎球菌血症内毒素的水平比由其他革兰染色阴性细菌引起的菌血症高 10～1000 倍。在脑膜炎球菌病过程中可出现抗纤维蛋白酶和蛋白 C 和 S 的显著缺乏，在蛋白 C 活性多糖和死亡率之间有明显的负相关。特异性荚膜血清群抗体构成了主要的宿主防御。保护性抗体是由寄居的含有交叉抗原的非致病性细菌诱导产生。C5～C9 补体的缺乏可以导致反复感染。

临床表现

• 上呼吸道感染：在临床上成人中比较常见明显的呼吸道感染症状。血清群 Y 肺炎在军队中常见。

• 10％～30％的脑膜炎球菌血症病人不合并有脑膜炎。

临床表现包括：

1. 寒战、发热、恶心、呕吐、肌肉疼痛，虚弱。

2. 皮疹(先于躯干和四肢出现红斑，然后发展为淤点，严重者为淤斑，可以融合成出血性大疱，并发生坏死和溃疡)。

3. 重症患者可出现出血性皮肤病损和 DIC，并且可以迅速出现致死性败血症性休克。华佛综合征存在于由 DIC 引起的微血栓、出血、组织损伤和肾上腺功能衰竭。

4. 长期并发症包括由于缺血性坏死和梗死造成的皮肤，四肢或指(趾)的缺失。

5. 慢性脑膜炎球菌败血症较少见，表现为反复发热、皮疹和关节痛，持续数周至数月。如果应用类固醇药物治疗，可以引起重症败血症或脑膜炎。

• 脑膜炎病人通常在疾病 24 小时后出现头痛、恶心、呕吐、颈强、嗜睡及意识障碍。皮肤的淤点、淤斑可以有助于与其他细菌性脑膜炎相鉴别。脑脊液检查结果为蛋白浓度升高，糖降低，中性粒细胞增加。后遗症包括智力迟钝，耳聋和轻偏瘫。

• 10％的脑膜炎球菌病患者出现关节炎。

诊断 确定诊断依赖于在无菌性体液中分离到病原体。85％的脑膜炎球菌性脑膜炎患者的 CSF 中革兰(氏)染色阳性。如果 CSF 中无

白细胞增多，仅有革兰染色阳性，则不能诊断。CSF 或血沉棕黄层 PCR 试验比革兰(氏)染色，或针对于脑膜炎球菌多糖的乳胶凝集试验敏感，而且不受早期抗生素治疗的影响。

Rx 治疗

见表 96-1。

糖皮质激素的治疗现在还存在争议，但是许多专家仍然推荐使用(在首次抗生素应用前 15 分钟给予静脉注射 10mg，然后每 6 小时重复 1 次，连续给 4 天)。暴发性脑膜炎球菌败血症的患者需要积极的支持治疗，包括液体疗法，选择性通风，升压剂，新鲜的血浆(有正常凝血指标的患者)，糖皮质激素治疗(氢化可的松，1mg/kg，q6h)。重症败血症的病人和 APACHE Ⅱ得分＞25 的病人推荐使用活性蛋白 C (24μg/kg 每小时，共连续灌注 96 小时)，那些患有脑膜炎球菌血症的病人最可能通过这种治疗获得益处。如果血小板计数＜50 000/μL，或者有活动性出血，不能给予活性蛋白 C。

表 96-1 针对于侵袭性脑膜炎球菌病的抗生素治疗，药物预防和疫苗接种

抗生素治疗[a]

1. 头孢曲松，2g 静脉注射 q12h(100mg/kg 每天)或头孢噻肟，2g 静脉注射 q4h
2. 对于青霉素敏感的脑膜炎奈瑟菌：青霉素 G 18-24 百万 U/每天，q4h(250 000U/kg/每天)
3. 氯霉素 75～100mg/kg 每天，q6h
4. 倍能 1.0g(儿童，40mg)静脉注射，q8h
5. 发展中国家暴发流行：混于油状悬浮液中长效的氯霉素，单一剂量

   成人：3.0g(6ml)

   儿童 1～15 岁：100mg/kg

   儿童＜1 岁：50mg/kg

化学预防[b]

利福平(口服)

  成人：600mg 日 2 次，2 天

  儿童＞1 个月：10mg/kg 日 2 次，2 天

  儿童＜1 个月：5mg/kg 日 2 次，2 天

环丙沙星(口服)

续表

成人：500mg，1 次
氧氟沙星（口服）
成人：400mg，1 次
头孢曲松（1M）
成人：250mg，1 次
儿童＜15 岁：125mg，1 次
阿奇霉素（口服）
500mg，1 次
疫苗接种[c]
A，C，Y，W-135 疫苗（Memomune，Aventis Pasteur 公司）或 A，C 疫苗
单次 0.5ml 皮下注射
新 C；A，C；和 A，C，Y，W-135 脑膜炎球菌结合疫苗[d]

[a] 脑膜炎球菌性脑膜炎患者应至少接受 5 天的抗菌疗法

[b] 对于密切接触者推荐使用

[c] 目前，这种方法通常用于为了控制流行和患脑膜炎球菌病的风险增加。疫苗的有效性在 3～5 年后减弱，在＜2 岁的儿童中疫苗无效

[d] 这些疫苗可以为幼儿提供免疫，并能出现持续的免疫反应和人群免疫力（减少传染和寄居）

预后　休克，淤点或淤斑，低的或正常的白细胞数量，年龄≥60 岁，昏迷，缺乏脑膜炎表现，血小板减少，血沉降低都与高死亡率有关。一些研究表明在入院前接受抗生素治疗预后较好。

预防

• 疫苗：针对于 A，C，W-135 和 Y 血清群的疫苗免疫保护时间不超过 5 年。

没有针对于 B 血清群的疫苗。对于补体缺乏、镰状细胞贫血，脾切除、入伍新兵，到脑膜炎球菌病流行区旅行的人，以及新入学准备住校的学生都应该进行疫苗接种。

• 抗生素预防：见表 96-1 中预防部分。家庭和其他密切接触者（例如，日间护理中心接触者，接触病人口腔分泌物的人）比其他人群脑膜炎球菌病的发病率高 400 多倍。

• 呼吸道隔离：入院病人需要在入院治疗的第一个 24h 内进行呼吸道隔离。

李斯特菌感染

病原学和流行病学 和其他消化道传播的病原体不一样，单核细胞增多性李斯特菌能引起原发性侵袭综合征。这个病原体是一种革兰阳性杆菌，当在20℃至50℃培养时，可以有特征性的翻滚样运动。这种细胞内寄生的病原体容易引起细胞免疫缺陷病人患病（例如怀孕或使用免疫抑制剂），并可以引起人兽共患病。在美国，每年这种病原体可以引起1百万人中3～5个人患侵袭性疾病，每100 000个产妇中有9个患围产期疾病。大多数人类疾病是由于食用受污染的食物引起。许多食物，例如热狗，软奶酪，受污染的凉拌卷心菜，以及熟食店的食物，都可能引起散发和流行。潜伏期从2～6周不等。

临床表现

• 怀孕相关的李斯特菌病：大多数的病例是在妊娠末三个月诊断出来的，通常程度较轻。表现为发烧、肌肉痛、不适，偶尔有腹痛，恶心，腹泻。细菌可以通过胎盘感染引起绒（毛）膜羊膜炎，早产，子宫内胎儿死亡或新生儿疾病。

• 新生儿李斯特菌病：早发疾病通常在出生后2天出现，表现为败血症，呼吸窘迫，皮肤损伤，婴儿败血症性肉芽肿（在肝脏，脾，肾上腺，肺和其他部位形成播散性脓肿）。迟发疾病通常为脑膜炎表现。

• 非怀孕成人的李斯特菌病：病人通常接受过长期激素治疗和（或）患实质脏器或血液系统恶性肿瘤，糖尿病，肾病，肝病，或AIDS。免疫正常的老年人也可以患李斯特菌病。

1. 败血症：没有局灶感染的败血症是最常见的表现。

2. 中枢神经系统感染（通常为急性脑膜炎）：病人表现为发热，头痛，意识障碍。CSF中细胞数增多，蛋白含量升高，糖水平正常。其他中枢神经系统疾病包括脑炎，脊髓或颅内脓肿，及脑膜脑炎。病人可以出现发热，共济失调，癫痫，人格变化和昏迷。

3. 心内膜炎：有心内膜损伤或需要进行置换人工瓣膜；出现频繁的系统栓塞。

4. 局部感染：可以出现眼内炎，骨髓炎，脓肿。

5. 胃肠道疾病：李斯特菌偶尔可以引起急性胃肠炎。

诊断 李斯特菌病通过从无菌部位（如血液或CSF）取材培养出李斯特菌。李斯特菌容易在常规培养基中生长，但是需要做生化检验以与类白喉菌相鉴别。

℞ 治疗

• 头孢菌素类药物对李斯特菌无效。如果在治疗脑膜炎或其他侵袭性疾病时，已经考虑到李斯特菌病的诊断，就不能单独使用头孢菌素作为经验治疗药物。

• 非怀孕成人：首选氨卡青霉素(2g，q4h)或青霉素(15～20mU/d)。其次选择复方新诺明(15 或 75mg/kg/天，静脉注射，tid)。有脑膜炎的免疫力正常的病人应在退热后继续治疗 2～3 周。患脑膜炎或侵袭性疾病的免疫缺陷病人应治疗 4～6 周。庆大霉素可以协同用药。

• 孕妇：氨卡青霉素(4～6g/d，Bid，2 周)。如果病人有严重的青霉素过敏反应，则在怀孕的最后一个月应用红霉素。

• 新生儿：氨卡青霉素使用 2 周，可以与庆大霉素协同使用。

预后　治疗孕妇的菌血症可以阻断新生儿的感染。新生儿的治疗可以降低后遗症的发生，但是患播散性疾病通常死亡率高。免疫缺陷的病人比免疫正常的病人预后差。

(吕飒 译，魏来 校)

97 嗜血杆菌属，鲍特菌属，莫拉菌属和 HACEK 组菌感染

流感嗜血杆菌感染

病因学和流行病学　流感嗜血杆菌是一种小型的，革兰染色阴性，多形的球杆菌。带有多糖荚膜的菌株，血清型为流感嗜血杆菌 B(Hib)在临床上非常重要，在婴儿和小于 6 岁的儿童中导致系统侵袭性疾病。使用 Hib 结合疫苗可以显著地减少 Hib 定植和侵入导致的疾病。未分型的菌株(NTHi)，无荚膜包被，通过局限性粘膜侵入致病。未分型菌株可在 75%的健康成人上呼吸道中定植。流感嗜血杆菌通过空气飞沫传播，直接接触分泌物或污染物传播。

临床特征

• 流感嗜血杆菌 B：主要发病于未免疫的或免疫力低下的儿童中

1. 脑膜炎：发病率较高，6%的患者感觉性感觉神经听力丧失；四分之一的患者有明显的后遗症；病死率约为 5%。

2. 会厌炎：发生在年龄较大的儿童中，偶尔在成人中发生。包括会厌的蜂窝织炎和声门上组织炎。以咽痛起病，快速进展为吞咽困难，流涎和呼吸道阻塞。

3. 混合部位感染:蜂窝织炎,肺炎,骨髓炎。

• 非典型流感嗜血杆菌

1. 非典型流感嗜血杆菌感染在成人中导致社区获得性肺炎,特别是患有慢性阻塞性肺病或艾滋病的患者,可造成慢性阻塞性肺病的加重。

2. 其他多种感染:非典型流感嗜血杆菌可引起儿童中耳炎,产褥期败血症,新生儿菌血症,鼻窦炎。该致病菌还是一系列侵袭性感染的不常见的病因(例如:脓胸,成人会厌炎,心包炎,蜂窝组织炎,化脓性关节炎,骨髓炎,心内膜炎)

诊断 依靠临床标本革兰染色法和培养诊断

Rx 治疗

• 流感嗜血杆菌B成人脑膜炎:头孢曲松(2g,每12小时给药一次,持续1~2周)

• 流感嗜血杆菌B儿童脑膜炎:头孢曲松(75~100mg/kg/d,每12小时给药一次)加用地塞米松(0.6mg/kg/d,分四次给予,与抗生素同时开始使用共2天,预防听力消失。)

• 会厌炎:头孢曲松(50mg/kg/d,持续1~2周)

• 非典型流感嗜血杆菌:约四分之一的非典型流感嗜血杆菌可产生β-内酰胺酶。有许多种类抗生素能够使用,如:甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑,羟氨苄青霉素,克拉维酸钾,广谱头孢菌素,新型大环内酯类(阿奇霉素或克拉霉素和喹诺酮类用于非妊娠期成人)

预防 流感嗜血杆菌B疫苗:推荐给所有儿童;系列疫苗注射应从婴儿出生2个月后开始。因在家庭中接触流感嗜血杆菌感染患者而出现继发疾病的危险型较正常要高得多。因此,如果家庭成员中至少一名儿童未进行系统免疫且在4岁以下,所有接触患者的成人和儿童都应接受利福平进行预防,根除鼻咽部的寄生细菌。家庭中的儿童应进行免疫。

百日咳鲍特菌感染

病因学 百日咳是由百日咳鲍特菌导致的一种急性的呼吸道感染性疾病。百日咳鲍特菌是一种革兰阴性需氧杆菌,需要特殊的培养基。定植在具有纤毛的鼻咽部上皮细胞上,局部增殖,并产生大量毒素和生物学活性因子。

流行病学 百日咳是一个高度传染的疾病。未免疫的家庭内接触感染率高达80%,在已免疫的人群中,家庭内接触的感染率为

20%。百日咳发病率从 1976 年开始逐年缓慢上升,特别是在青少年和成人中。成人持续咳嗽超过 2 周,其中 12%～30%的病因可能为百日咳鲍特菌。然而,重症患者和死亡病例局限在小于 6 个月的婴儿中。

临床特征 潜伏期 7～10 天,持续咳嗽起病。症状在婴儿和儿童中较重。

• 初期:最初起病类似普通感冒,持续 1～2 周。

• 极期:持续 2～4 周。常常间歇性的发作 5～10 次咳嗽为特点。晚上发作更严重。咳嗽发作后往往伴随呕吐或较响的啸吼。痉挛性咳嗽时常伴随呼吸暂停和发绀,患者乏力越来越明显。

• 恢复期:症状逐渐在 1～3 个月后消失。

诊断

• 鼻咽分泌物的培养在未治疗患者中可以在发病 3 周后仍持续阳性。分泌物必须立即接种在适当的培养基中。

• 鼻咽部样本的聚合酶链反应,特别是在已应用抗生素的患者中。

• 虽然血清学检查在患者持续症状超过 4 周后可以有帮助,但并不以此为诊断标准,而且抗体试验并没有被广泛应用。

Rx 治疗

• 大环内酯类:红霉素(1～2g/d,持续 1～2 周);克拉霉素(250mg,每日两次,持续 1 周);阿齐霉素(第 1 天 500mg,然后 250mg/天,持续 4d)

• 甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑:使用在大环内酯类抗生素不能耐受的患者中。

• 对住院患者进行呼吸道隔离,至抗生素开始使用后 5 天。

预防

• 化学预防法:大环内酯类抗生素预防性治疗家庭内接触者,特别是小于 1 岁的儿童。

• 免疫接种:在美国,无细胞百日咳疫苗接种免疫在年长的儿童和成人中可安全使用。

卡他莫拉菌感染

病因学 卡他莫拉菌是一种革兰阴性的球菌,形态与奈瑟氏菌相类似。结晶紫染色后不易脱色,易与金黄色葡萄球菌混淆。部分菌丛属于上呼吸道正常菌群,卡他莫拉菌可以在 50%的正常儿童和最高 7%的健康成人中分离出来。在晚冬及早春季节为感染的高峰期。

临床特征

• 中耳炎和鼻窦炎：卡他莫拉菌感染为儿童中耳炎第三大常见病因，卡他莫拉菌主要从急性和慢性鼻窦炎患者的分泌物中分离出来。

• 化脓性支气管炎和肺炎：大多数患者年龄大于50岁并有慢性阻塞性肺病（也经常伴有肺癌）。

• 症状一般为轻微到中等；侵袭性疾病（例如：脓胸）不常见。

诊断 可通过痰涂片革兰染色，痰培养确诊。

Rx 治疗

因为85%的分离菌株产生β-内酰胺酶，青霉素及氨苄青霉素通常无效。莫拉菌通常对第2代和第3代头孢菌素、青霉素/β-内酰胺酶抑制剂联合剂、四环素、新型大环内酯类药物、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑和喹诺酮类药物敏感。治疗呼吸道感染疗程一般为5天。

HACEK 组菌

病因学 HACEK组菌是一组苛养的，生长缓慢的，革兰染色阴性，生长需要二氧化碳的菌群。正常寄居在口腔，HACEK组菌既可导致局部口腔感染，也可发生严重的系统疾病，特别是心内膜炎。包括嗜血杆菌属，放线共生放线杆菌，人心杆菌，侵袭埃肯菌和金氏杆菌组成这个菌组。

临床特征

• HACEK心内膜炎：

• 至少3%的感染性心内膜炎由HACEK组病菌致病；其中大多数主要由嗜血杆菌致病，放线共生放线杆菌或人心杆菌造成。HACEK组病菌感染性心内膜炎患者往往存在既往心血管疾病。HACEK组致病菌心内膜炎倾向于亚急性过程，但是栓塞很常见。栓塞可在28%～71%的患者中发现，赘生物可在85%的患者中发现，往往很大。虽然大多数培养基在第1周时培养阳性，但最终否定HACEK细菌，特别是新型的检测系统例如BACTEC，但仍应培养至30天判断是否为阳性。

• 嗜血杆菌属：在HACEK群菌属所致的心内膜炎中，超过半数由嗜泡沫嗜血杆菌，副流感嗜血杆菌和副嗜泡沫嗜血杆菌引起。患者通常在感染2个月后出现症状，且多以贫血起病；大约半数发展为充血性心功能不全。

• 放线共生放线杆菌：此种微生物在感染的软组织中可分离出来，发生严重的破坏性牙周疾病往往与此种微生物有关。而且，在发生心

表 97-1 HACEK 菌属感染性心内膜炎的治疗[a]

微生物	首选治疗	次选治疗	评论
嗜血杆菌	头孢曲松(2g/天)	氟喹诺酮[b]，氨苄青霉素/舒巴坦	氨苄青霉素单用或加用氨基糖甙类药物可用于不产生 β-内酰胺酶的微生物
伴放线放线杆菌	头孢曲松(2g/天)	半合成青霉素（例如：美洛西林），甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑，氟喹诺酮，阿齐霉素	对半合成青霉素或第三代头孢菌素效果数据不足
人心杆菌	青霉素(16～18mU/天，分6次给予)或加用庆大霉素(5～6mg/kg/天，分3次给予)	头孢曲松，氨苄青霉素/舒巴坦	氨基糖甙类药物的疗效不明。对青霉素敏感，但对青霉素高度的耐药也已有报道。
侵袭埃肯菌	氨苄青霉素(2g，每4小时一次)	头孢曲松，氟喹诺酮[b]	对克林霉素和甲硝唑耐药
金氏杆菌	头孢曲松(2g/天)或氨苄青霉素/舒巴坦(氨苄青霉素3g，每6小时一次)	氟喹诺酮[b]，万古霉素，克林霉素，大环内酯类，甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑	产生 β-内酰胺酶的菌株逐渐增多。首选药物对侵袭性感染疗效最佳。

[a] 应进行药敏试验指导治疗

[b] 氟喹诺酮对小于17岁儿童不推荐使用

内膜炎患者也经常被证实为此种细菌感染。

• 人心杆菌：与其他 HACEK 菌株不同，人心杆菌感染经常累及主动脉瓣。长期感染的患者更趋向于人心杆菌感染的诊断。

• 侵袭埃肯菌：通常为混合感染中的一种致病菌。侵袭埃肯菌感染经常发生在人咬伤部位、头部和颈部软组织损伤、心内膜炎和静脉注射毒品部位感染患者中。

• 金氏杆菌：金氏杆菌感染是小于2岁儿童发生脓毒性关节炎的第三大常见原因。也是在同年龄段儿童中发生骨髓炎的常见原因。在口腔炎患者中可以发生金氏杆菌菌血症（例如：由于单纯疱疹病毒感染）。而金氏杆菌感染造成的心内膜炎，与其他部位的感染不同，经常发生在较大年龄儿童或成人中。

Rx 治疗

HACEK 菌属所致心内膜炎抗生素治疗见表 97-1。天然瓣膜的心内膜炎治疗 4 周，瓣膜置换术后发生心内膜炎需治疗 6 周。与其他革兰阴性细菌造成的心内膜炎不同，HACEK 所致心内膜炎可通过单用抗生素治疗治愈（也就是，无需外科治疗）。

（郭芳 译，魏来 校）

98 革兰阴性肠杆菌，假单孢菌，军团杆菌感染

革兰阴性肠杆菌引起的感染

大肠埃希氏杆菌（大肠杆菌）引起的肠道感染

至少由 6 种致病型大肠杆菌为引发肠道感染的致病菌（进一步讨论见第 87 章）

1. 产生志贺毒素大肠杆菌/肠出血性大肠杆菌引发肠道感染在发展中国家最常见。大肠杆菌 O157：H7 属于这种类型。肠出血性大肠杆菌与经消化道污染食物和水源或人人传播相关。绞细牛肉为最常见的食物来源。

2. 发达国家最常见的致病性肠杆菌类型

a. 肠产毒性大肠杆菌：旅游者腹泻的最常见病因

b. 肠致病性大肠杆菌：婴儿腹泻最重要原因

c. 肠侵袭性大肠杆菌：导致的感染性结肠炎与志贺菌类似

d. 肠聚集性和肠扩散粘附性大肠杆菌：导致迁延水源腹泻

诊断

种型的诊断通常非必须，除非肠出血性大肠杆菌致病。血性腹泻者检测时，虽然不发酵山梨糖醇的大肠杆菌和一系列 O157 血清型的筛查可检测产生志贺毒素大肠杆菌，但志贺氏毒素或毒素基因检测方法更加敏感、特异和快速。

Rx 治疗

进行支持疗法包括水和电解质补充，一般建议在肠出血性大肠杆菌感染时避免抗生素治疗(因抗生素治疗可能增加导致溶血尿毒症综合征发生的危险性)。

肠道外致病菌株感染

概述　肠杆菌科和不动杆菌属是人类结肠正常菌群，可以在长期护理机构患者粘膜和皮肤表面或医院设备表面分离出菌株。事实上宿主所有器官或机体空腔脏器均可以感染这些革兰阴性杆菌。其中大多数感染致病菌为大肠克雷白杆菌和变形杆菌。在任何已进行无菌消毒的地方分离出革兰阴性杆菌，往往意味着感染的存在。如果从未消毒无菌地方分离到革兰阴性杆菌，需结合临床判断有无感染。

肠道外致病性大肠杆菌　从消化道以外的症状性感染中分离出的大肠杆菌与肠道菌株在致病性上有很大差别。

临床特征

• 泌尿系感染：大肠杆菌是生殖泌尿系感染综合征中最常见的致病菌，占急性无并发症的泌尿系感染的 85%～95%。

• 腹部和盆腔感染：肠道外大肠杆菌感染第二常见部位。感染综合征包括腹膜炎，腹腔内脓肿和胆囊炎。

• 肺炎：革兰阴性肠杆菌在健康人群中只能在口咽部短暂生长。在存在基础疾病并接受抗生素治疗的患者中，局部增殖和肺炎的发生率增加。肠道外致病性大肠杆菌是在长期护理机构患者和长期住院患者中常见的肺炎致病菌。大肠杆菌可造成多部位结节性浸润合并组织坏死。病死率较高。

• 脑膜炎：肠道外致病性大肠杆菌造成的脑膜炎多数发生于新生儿；由 K1 荚膜血清型致病。

• 蜂窝组织炎/肌肉骨骼感染：通常由多种微生物混合感染，肠道外致病性大肠杆菌为病原之一。大肠杆菌可引起蜂窝织炎和烧伤部位或外科伤口感染，特别是当感染接近会阴部时。据统计，大肠杆菌感染造成的骨髓炎，特别是脊椎体骨髓炎的病例数占 10%。

• 菌血症：由任何部位原发感染的大肠杆菌侵入血流所致。最常见为泌尿系感染，其次为肠道和胆道感染。血管内感染少见但也有报道。

℞ 治疗

对氨苄青霉素、哌拉西林、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂、第一代头孢菌素、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑的耐药率逐步上升。广谱的β-内酰胺酶在大肠杆菌中逐渐普遍产生。目前，头孢菌素类（特别是第二代，第三代，第四代产品）、氟喹诺酮类、单环β-内酰胺类、碳青霉烯类、氨基糖甙类仍有较好疗效。

克雷白杆菌属感染 病因学 5%～35%健康个体中肺炎克雷白杆菌在结肠寄生。在所有克雷白杆菌属造成的感染中，大多数由肺炎克雷白杆菌引起。在长期护理机构和住院的患者中可发生催产克雷白杆菌导致的感染。在热带气候中的患者可发生鼻硬结克雷白杆菌和臭鼻克雷白杆菌导致的感染。

临床特征

• 肺炎：这种感染发生在伴有基础疾病的患者中（例如：嗜酒者、糖尿病、慢性阻塞性肺病患者）。长期护理机构和住院患者口咽部位可高比例的检测到肺炎克雷白杆菌增殖，并更易发生肺炎克雷白杆菌所致肺炎。其临床表现与肺炎球菌性肺炎相似，可出现脓痰，胸部X片提示肺部浸润性病变。疾病发展进程中可发生肺部坏死、胸腔积液和脓胸。

• 泌尿系感染：肺炎克雷白杆菌可导致1%～2%无并发症的膀胱炎和5%～17%的有并发症的泌尿系感染。

• 腹部感染：感染综合征类似大肠杆菌所致腹部感染，但不常见。

• 蜂窝组织炎和软组织感染：此种感染发生在住院患者中，促成患者组织坏死。外科伤口感染中，极少数由克雷白杆菌致病。

• 多部位混合感染：可因为任何部位的感染引起菌血症。

• 其他感染：包括眼内炎、院内鼻窦炎、骨髓炎。

℞ 治疗

克雷白杆菌属对氨苄青霉素和替卡西林耐药。由于超广谱的β-内酰胺酶产生，对第三代头孢菌素的耐药率也在逐步增加。总体来说，氟喹诺酮类、头孢菌素类（头孢西丁）、第四代头孢菌素类、阿米卡星仍对克雷白菌属有较强抗菌活性，碳青霉烯类为目前最有抗菌活性的药物。

变形杆菌属感染 病因学 变形杆菌为超过半数以上在健康人群中的结肠正常菌丛，变形杆菌属所致感染中有90%为奇异变形杆菌引起。

普通变形杆菌和潘尼变形杆菌在住院和长期护理的患者中可被分离出来。

临床特征　1%～2%无并发症泌尿系感染、5%的医院获得性泌尿系感染、10%～15%的有并发症的泌尿系感染由变形杆菌属引起，特别是使用导尿管的患者。长期使用导尿管的患者中变形杆菌感染率为20%～45%。变形杆菌可产生高水平尿素酶，碱化尿液，导致磷酸铵镁结石形成。其他部位感染也可发生，但不常见。

诊断　变形杆菌在培养皿中显示丛集移动活性。奇异变形菌为吲哚阴性，而其他变形杆菌为吲哚阳性。

Rx 治疗

奇异变形杆菌对多数抗生素敏感。普通变形杆菌对氨苄青霉素和第一代头孢菌素耐药率增加，潘尼变形杆菌对上述两种抗生素表现为更高的耐药性。亚胺培南，第四代头孢菌素，氨基糖甙类，甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑和喹诺酮类药物效果较好。感染性的磷酸铵镁结石往往需要外科取石治疗。

摩根菌属和普罗威登斯菌属感染　摩氏摩根菌、斯图普罗威登斯菌和雷极普罗威登斯菌感染的流行病学，致病机理和临床特点与变形菌属类似。但更加突出的是，摩氏摩根菌、斯图普罗威登斯菌和雷极普罗威登斯菌可以为长期护理机构和住院患者的完全致病菌。感染的发生与长期使用导尿管（超过 30 天）相关性大。治疗中菌株对亚胺培南，第四代头孢菌素，阿米卡星敏感。

其他革兰阴性肠道致病菌感染　肠杆菌属（例如：阴沟肠杆菌，产气肠杆菌），不动杆菌属（例如：鲍曼不动杆菌），粘质沙雷菌属（例如：粘质沙雷菌），枸橼酸杆菌属（例如：弗劳地枸橼酸酸杆菌，异型枸橼酸杆菌）经常导致院内感染。感染发生与潮湿的环境相关。危险因素包括免疫抑制，合并疾病，抗生素使用，ICU 等。

临床特征

- 肺炎：与空调使用相关
- 泌尿系感染：与导尿管相关
- 血管内介入相关感染，外科相关感染，腹部感染。
- 肠道菌属感染与胆道疾病相关。

Rx 治疗

对抗生素突出的耐药性使治疗面临极大挑战。亚安培南、第四代头孢菌素、氨基糖甙类（阿米卡星优于庆大霉素）、甲氧苄氨嘧啶-磺胺

甲基异噁唑和喹诺酮类药物显示良好的抗菌活性。肠杆菌属对第三代头孢菌素类和单环β-内酰胺类药物的耐药已非常普遍。不动杆菌属对β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂敏感，但上述药物对肠杆菌属和枸橼酸杆菌属不能显示更强的抗菌活性。

气单胞菌属 嗜水气单胞菌是引发感染的气单胞菌属中最常见的一种，该菌在饮用水和新鲜的水中繁殖，是公认的引起胃肠炎的原因。气单胞菌可以引起儿童和免疫低下人群特别是癌症、肝胆疾病、创伤和烧伤病人的菌血症和脓毒败血症。这类细菌可以引起与铜绿假单胞菌引起的坏疽性深脓疮相类似的皮肤损害。气单胞菌感染也可以见于伤口被水或土壤污染的创伤后受害者。由于水蛭中寄生气单胞菌，因此使用抗生素对抗气单胞菌属感染是必要的。

Rx 治疗

气单胞菌属通常对喹诺酮类（例如环丙沙星 500mg，PO 或 400mg，IV，q12h）、磺胺 TMP-SMX（10mg/（kg·d），分 3～4 次给药）、第三代头孢菌素和氨基糖甙类抗生素敏感。

假单孢菌属及相关细菌引起的感染

铜绿假单孢菌

微生物学 铜绿假单孢菌是一个需氧的革兰阴性杆菌，超过一半的临床菌株产生蓝绿色素绿脓菌素。铜绿假单孢菌不同于其他革兰阴性肠杆菌，它可以氧化 N-对羟苯基对苯醌亚胺，不能使乳糖发酵。

流行病学 铜绿假单孢菌适宜在潮湿环境下生长。许多因素；例如正常的皮肤粘膜屏障被破坏（例如：由于烧伤或创伤）、免疫防御机制被削弱（例如：由于粒细胞缺乏症、艾滋病或糖尿病患者）和正常菌丛的保护功能被破坏时（例如：由于广谱抗生素的使用），感染的相对危险性大大增加。

临床特征

- 呼吸道感染

1. 原发性或非菌血症性肺炎：源于上呼吸道分泌物的吸入，常常发生在有艾滋病、慢性阻塞性肺病或充血性心力衰竭患者。铜绿假单孢菌性肺炎急性起病，发热、咳嗽、呼吸困难、严重系统性中毒表现是经常危及生命的感染特征。胸部 X 片显示两侧的支气管肺炎征象，常可

见胸腔积液。艾滋病患者常见空洞形成。

2. 菌血症肺炎:铜绿假单孢菌引起的呼吸道感染,往往合并中性粒细胞减少,进展为侵袭入血液,迁延性播散,发生革兰阴性细菌脓毒病表现。肺泡出血、坏死很常见,然后肺水肿,最后弥散坏死性支气管肺炎伴有空洞形成。典型病例在发病3～4天后死亡。

3. 慢性呼吸道感染由产生粘液样菌株所引起。这样的感染在有囊性纤维化、支气管纤维症或艾滋病患者中常见。反复感染导致进展性肺部疾病,最终导致肺纤维化和肺功能衰竭。

• 菌血症

1. 绿假单孢菌感染是免疫低下患者发生危及生命菌血症的一个重要原因,特别是在血液系统恶性疾病合并中性粒细胞减少症的患者中。临床表现与其他病因的菌血症和败血症类似。

2. 小部分的铜绿假单孢菌菌血症的患者出现成为坏疽性深脓疱病的皮肤损害。皮损起始于出血性囊泡,然后出现有中心坏死的环形红斑和随后的溃疡。

• 心内膜炎:多数发生在有静脉毒瘾以及使用人工瓣膜的患者中。

• 中枢神经系统感染:发生脑膜炎或脑脓肿。这些感染继发于临近的侧脑脊膜结构(如耳、乳突、鼻窦)感染的蔓延,或通过直接接种至蛛网膜下腔或脑部(例如:外科手术)。通常发生在免疫低下的患者中。病死率很高。

• 耳感染

1. 外耳道炎("游泳者耳")

2. 恶性外耳炎:主要发生在老年糖尿病患者中。最常见的症状为耳漏和严重的耳痛。这种感染呈进展性,缓慢侵袭基底部的软组织和骨骼。早期可以出现面神经麻痹,其他颅神经麻痹出现较晚。通常没有全身症状。

• 眼感染:铜绿假单孢菌感染引起的细菌性角膜炎或角膜溃疡和眼内炎,通常由于角膜损伤、隐形眼镜的使用或污染的隐形眼镜溶液及烧伤引起。这些感染可快速进展到基质实体,需要立即进行治疗干预。

• 骨和骨关节感染

1. 胸锁关节积脓:静脉药瘾者的并发症。

2. 耻骨联合感染:与盆腔手术或注射使用毒品有关。

3. 足部的骨软骨炎:继发于足穿透伤。

4. 脊椎炎:与呼吸道感染的并发症有关,泌尿生殖道的器械操作或静脉注射毒品有关。

• 泌尿系感染:常出现并发症或多为院内感染

• 皮肤和软组织感染

1. 原发的铜绿假单孢菌皮肤感染继发于皮肤外伤或烧伤。患者表现为全身性的疾病，并出现败血症的症状和多脏器衰竭。

2. 热盆浴毛囊炎：由于接触污染的热浴盆引起的播散性瘙痒症，斑丘疹和脓疱性皮疹。

Rx 治疗

表 98-1 列出了抗生素的选择和疗程。严重或危及生命的感染一般使用两种敏感的抗生素联合治疗，尽管人们对联合治疗普遍接受，新的β-内酰胺类抗生素出现后，很少临床资料证明，联合治疗比单药治疗更有效。治疗的疗程取决于感染的局限性和感染的严重性。慢性广泛的组织感染或假体的使用需要数周甚至数月的治疗，而更多的急性感染可能采用短周期的攻势治疗。

其他假单孢菌菌种和相关细菌引起的感染

洋葱伯克霍尔德菌和嗜麦芽窄食单孢菌感染 洋葱伯克霍尔德菌原为条件致病菌，与散发的地方性感染和院内爆发流行有关。后者常常与液体容器或潮湿的表面环境有关。临床综合征包括肺炎、泌尿系感染、脑膜炎、腹膜炎、外科和烧伤伤口感染、菌血症和与注射毒品有关的心内膜炎。洋葱伯克霍尔德菌还可引起慢性感染（例如：在患有纤维囊泡症的患者中感染）。嗜麦芽窄食单孢菌导致肺炎和其他感染。嗜麦芽窄食单孢菌造成衰弱的患者发生嗜麦芽窄食单孢菌肺炎，这种破坏性的疾病在重症监护病房中越来越经常发现。

Rx 治疗

对多种抗生素的固有耐药限制了治疗，甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑（15～20mg/kg/d）是治疗的首选药物。

混合微生物 类鼻疽主要发生在东南亚地区，由类鼻疽假单孢菌引起。鼻疽由鼻疽杆菌引起，由于密切接触病马或其他马科动物造成。这些疾病表现为急性或慢性肺炎或肺外化脓性的疾病或造成急性的败血症。

军团杆菌感染

微生物学 军团菌为细胞内细菌，革兰阴性需氧杆菌。在缓冲活性炭酵母提取物培养基中生长。人类中 80%～90%的军团菌属疾病

表 98-1 美国可选择的对铜绿假单孢菌感染有抗菌活性的抗生素[a]

抗生素	剂量[a]，用法	评论
抗假单孢菌青霉素		
哌拉西林	3～4g，静脉给药，每4～6小时一次	药物按体外抗菌活性递减排列。哌拉西林/他佐巴坦或替卡西林/克拉维酸钾对铜绿假单孢菌的作用，与哌拉西林或替卡西林相比效果几乎没有增加。严重感染不应单独使用这类药物治疗
哌拉西林/他佐巴坦	3.375g，静脉给药，每4小时一次	
美洛西林	3g，静脉给药，每4小时一次	
替卡西林	3g，静脉给药，每3～6小时一次	
替卡西林/克拉维酸钾	3.1g，静脉给药，每4～6小时一次	
抗假单孢菌头孢菌素		
头孢他定[b]	2g，静脉给药，每8～12小时一次	此类药物对中枢神经系统感染或中性粒细胞减少症患者的感染或严重免疫低下患者的感染使用越来越多。头孢吡肟抗假单孢菌效果与头孢他定相同，单抵制革兰阴性肠杆菌产生的β-内酰胺酶的作用较弱
头孢哌酮[b]	2g，静脉给药，每6小时一次	
头孢吡肟	2g，静脉给药，每8～12小时一次	
抗假单孢菌碳青霉烯类药物[b,c]		
亚胺培南/西司他丁	0.5g，静脉给药，每6小时一次	对产生β-内酰胺酶的菌株有效。亚胺培南对肾衰竭、中枢神经系统感染或损伤的患者使用时可诱发癫痫发作（可以通过减少使用剂量避免）。美罗培南在体外试验中对抗铜绿假单孢菌的作用优于亚胺培南
美罗培南	1g，静脉给药，每8小时一次	

续表

抗生素	剂量[a],用法	评论
单环β-内酰胺类		
氨曲南	2g,静脉给药,每6~8小时一次	对β-内酰胺类过敏的患者经常使用
氨基糖甙类[b]		
妥布霉素	一日多次给药剂量:负荷量2mg/kg,然后1.7mg/kg,静脉给药,每8小时一次 一日一次给药剂量:5~7mg/kg,静脉给药,每日一次	体外试验中,妥布霉素与庆大霉素相比,显示更强的抗铜绿假单孢菌活性。但二者的临床疗效可能相同。一些铜绿假单孢菌对短霉素或庆大霉素耐药,但可能对阿米卡星敏感。除泌尿系感染外,此类药物不应单独使用。每日一次给药方法可以减少副反应的发生。血清药物浓度应进行监测。
庆大霉素	一日多次给药剂量:同妥布霉素 一日一次给药剂量:同妥布霉素	
阿米卡星	一日多次给药剂量:负荷量7.5mg/kg,然后7.5mg/kg,静脉给药,每12小时一次 一日一次给药剂量:15mg/kg,静脉给药,每日一次	
氟喹诺酮类[b,d]		
环丙沙星	0.4g,静脉给药,每12小时一次;或0.5~0.75g,口服给药,每日2次	在氟喹诺酮类药物中,环丙沙星是对抗铜绿假单胞菌最有效的药物。静脉给药后改为口服给药,几乎可以保持相同的血药浓度;因此对适宜的患者长期治疗,可口服给药。
左氧氟沙星	0.75g,静脉给药,每24小时一次;或口服给药	

续表

抗生素	剂量[a]，用法	评论
其他类药物		
多粘菌素B	0.75～1.25mg/kg，静脉给药，每12小时一次	这类药物用于多重耐药的假单孢菌感染。此种药物可产生肾毒性和神经毒性。粘菌素吸入治疗，可将75mg粘菌素融入3ml氯化钠溶液中吸入，每日2次。
粘菌素	1.5mg/kg，静脉给药，每8小时一次	

[a] 推荐剂量用于对抗成人感染铜绿假单胞菌。在肾功能不全的患者中使用应调整剂量。在有囊性纤维化的患者中使用时应使用较大剂量，而在无并发症的泌尿系感染患者中使用时应给予较小剂量

[b] 一些铜绿假单胞菌菌株可以在治疗中迅速产生对此类药物的耐药性

[c] 厄他培南，是另一种菌碳青霉烯类药物，在体外试验中体现较弱的对抗铜绿假单胞菌活性，因此不应用于治疗假单胞菌感染

[d] 曲伐沙星，是另一种氟喹诺酮类药物，具有抗假单胞菌活性，但因肝脏毒性限制了此种药物的使用。加替沙星和莫西沙星在体外试验中均具有抗假单胞菌活性(但抗假单孢菌活性低于环丙沙星和左氧氟沙星)，但目前无临床证据证明对假单胞菌感染或院内感染有效

由嗜肺军团菌引起。血清型1、4和6为感染人类的最常见的血清型。另外还有其他17种军团菌,包括米克戴德军团菌与人类的感染有关。

流行病学 军团菌可以在新鲜的水中和人类建造的水源中发现。感染的爆发追溯于冷却塔和水分布系统。这种微生物可通过误吸进入人体,也可以通过雾化或在呼吸道器械操作时直接滴入到肺中。军团菌是造成社区获得性肺炎的第四大常见原因,大约3%～15%的城区获得性肺炎由军团菌感染引起。当一家医院水系统有军团菌生长,可引起10%～50%的院内获得性肺炎。军团菌感染的危险因素为患有慢性肺部疾患、吸烟和(或)老年或应用免疫抑制剂的患者。细胞介导的免疫反应为宿主免疫的基本机制。

临床特点

• 庞提阿克热:是一种流感样病症,潜伏期为24～48小时。庞提阿克热不发展为肺炎,但经常表现为不适、乏力、肌痛和发热。疾病呈自限性,几天之内可恢复。

• 军团菌病:较其他非典型肺炎更为严重,更需要进入重症监护病房治疗。

1. 经过2～10天的潜伏期后,非特异性症状开始出现(例如:不适、乏力、头痛、发热),随后出现咳嗽,但较轻微。

2. 胸痛(胸膜或非胸膜)突出,呼吸困难常见。痰量较少,痰中带血。

3. 出现胃肠道不适(腹痛、恶心、呕吐,腹泻)。

4. 在军团菌肺炎中,腹泻、神志模糊、高热、低钠血症、血尿、低磷血症、肌酸激酶水平升高较其他肺炎常见。

5. 军团菌病肺外疾病表现最常见部位为心脏(心肌炎、心包炎和偶发的人工瓣膜心内膜炎)。

6. 胸部X片显示肺部浸润征象,多数患者为多小叶损害。近63%的患者可出现胸腔积液。在免疫低下患者的胸片中,还可见到浸润结节,脓肿和空洞。

诊断

• 痰或支气管经标本可直接进行荧光抗体染色,也可进行培养。与培养相比较,荧光抗体染色速度快、特异性高,但敏感性差。

• 在缓冲活性炭酵母提取物培养基中需培养3～5天。

• 可在12周进行抗体检测诊断。

• 尿抗原检测是一种快速、经济、简单易行、敏感性仅次于培养,而且特异性高的检测方法。这种检测仅适用于血清1型嗜肺军团菌,80%的军团菌病由1型嗜肺军团菌引起。起病3天即可进行尿抗原检测,可持续数周阳性。

Rx 治疗

• 目前最有效的药物为：氟喹诺酮类（例如：左氧氟沙星，750mg 静脉给药/天或 500mg 口服给药/天；莫西沙星 400mg 口服/天）或新型的大环内酯类药物（例如：阿齐霉素 500mg/天或克拉霉素 500mg，bid，静脉或口服给药）。

• 四环素类（多西环素 100mg，bid，静脉或口服给药）或甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑（160/800mg，q8h，静脉给药或 bid 口服给药）也可以选择。

• 免疫正常的患者疗程为 10～14 天，但免疫低下的患者疗程需 3 周。因阿齐霉素半衰期较长，此种药物治疗时仅需 5～10 天即可。

预后　在没有接受正规治疗的免疫低下患者中，死亡率达到 80%。对于免疫正常的患者，未经系统治疗死亡率为 31%，进行系统治疗死亡率在 0～11%。存活的患者乏力、衰弱、神经系统症状可持续 1 年以上。

（郭芳　译，魏来　校）

99　其他革兰阴性细菌感染

布鲁氏杆菌病

病原学　布鲁氏杆菌是兼性细胞内寄生菌，包括四个主要类型：羊型（B. melitensis），常引起人类感染，来自山羊、绵羊和骆驼；猪型（B. suis），来自猪；牛型（B. abortus），来自牛或野牛；狗型（B. cains），来自狗。在屠宰动物或屠宰厂工作中通过接触感染的动物或其制品，摄入污染的食物，尤其奶制品和生肉可引起布鲁氏杆菌病传播。

临床表现　经过 1 周到几个月潜伏期，患者开始出现波状热、夜间多汗，进而出现冷漠、消瘦、食欲减退，并伴有头痛、肌肉酸痛、后背痛、便秘、喉咙痛、干咳等非特异性症状，有时临床呈与伤寒相似的发热性疾病，但没有伤寒严重，临床常出现骨骼肌痛和累及外周骨骼及脊柱，如椎骨骨髓炎（老人表现为发热、后背痛、臀部痛）、化脓性关节炎（发热、急性单侧关节炎，髂骨骨关节或膝关节），也可引起肝脾肿大、淋巴结病、局灶性脓肿。

诊断　实验室人员应重视可疑诊断，以便采取措施防止职业暴露。50%～70%布鲁氏杆菌病患者细菌培养阳性，但鉴定需要 6 周以上时间，应用 BACTEC 培养系统需要 3 周；感染早期 IgM 阳性，在流行区抗体滴度超过 1∶160，非流行区抗体滴度 1∶320～1∶640 有

诊断价值;本病应与结核病相鉴别,若无法明确诊断,应选择合适治疗方案以免造成结核单一药物治疗,本病关节和骨损害比结核病轻(见表99-1)。

表99-1　布鲁氏杆菌与结核病脊柱影像学鉴别

特点	布鲁杆菌病	结核病
好发部位	腰椎及其他	腰椎及胸椎
累及椎骨	多发或连续	连续
椎间盘炎	晚	早
椎体	早期无明显损伤	早期出现多形性缺损
椎管狭窄	少见	常见
骨赘	前面边缘	少见
畸形	楔状改变不常见	椎体前侧楔形改变　驼背
后遗症	全身灰质骨骼	表现不一
椎旁脓肿	体积小,易局限	常见,呈不连续缺损横向扩展
腰肌脓肿	少见	较常见

Rx 治疗

• 链霉素750mg～1g/日或庆大霉素5～6mg/kg/日治疗14～21天,联合口服强力霉素100mg,bid,治疗6周。有并发症或角膜感染至少治疗三个月。

• 替代方案可选用利福平(600～900mg/日)联用强力霉素(100mg/日)治疗6周,儿童可改用复方磺胺甲基异噁唑。

• 并发神经综合征,原有治疗方案加用头孢曲松治疗6～12个月。

• 本病30%左右病例复发,主要是因为患者依从性差。患者至少监测两年。

兔热病

流行病学　人类由于吸血性昆虫叮咬(尤其是蜱、牛虻)或直接接触野生或家养动物(野兔、松鼠)及污染的环境而引发土拉菌感染,俗称兔热病。土拉菌能够在泥土、水和腐败的动物尸体中存活数月。在美国,50%以上的病例分布在阿肯色州、俄克拉荷马州和密苏里州。土拉菌通过昆虫叮咬或不明显擦伤进入皮肤粘膜(75%～85%美国病例),也可通过消化道、呼吸道引起感染。土拉菌可能引发生物恐怖(见第31章)

临床表现 经过2～10天潜伏期，突然起病，患者出现发热、寒战、头痛和肌肉痛。临床表现有以下症型。

1. 溃疡腺型/腺型

a. 此型患者占发病人数的75%～85%，典型临床表现，硬性红色结节，1～3周难治疗型溃疡、溃疡腺型，出现瘙痒性丘疹，边界清晰、黄色分泌物，基底部逐渐变黑溃疡。5%～10%病例无明显皮肤损害。

b. 蜱咬局部出现淋巴结病变，因为腿是易受叮咬部位，腹股沟/淋巴结常常受累。淋巴结可能发生化脓和自发溃破。

2. 眼腺型 污染的手指接触眼睛，引起结膜感染，出现化脓性结膜炎伴有咽喉扁桃体炎，疼痛，淋巴结肿胀疼痛是兔热病特有的临床表现。

3. 口咽型 经消化道引起感染，表现咽炎和颈部淋巴结病、肠道溃疡性病变、肠系膜淋巴结病、恶心、腹泻、呕吐和腹痛等。

4. 肺型 本型通过呼吸道或血行扩散引起感染，临床表现干咳、呼吸困难、筋膜炎性胸痛、X照片上呈双侧片状或全肺叶浸润病变、空洞、胸腔膜积液和积脓。

5. 伤寒型 本型无典型兔热病的特征，临床表现发热和脓毒血症。

诊断

标本需进行多色性染色，单一革兰染色意义不大；血清学检测，标准血清凝集试验，滴度>1∶160或间隔2～3周配对血清滴度升高4倍以上，可作阳性诊断；微量凝集试验和酶联免疫反应具有很高的敏感性，尿等标本中检测抗原有很好应用价值。

Rx 治疗

• 成人患者，可肌注链霉素7.5～10mg/kg，q12h，也可选用庆大霉素，托普霉素非首选。治疗1～2天后，发热消退，但皮损和淋巴结需要1～2周。

• 坏死组织无法吸收可引起淋巴结化脓；治疗起效快的轻度或中度患者，治疗5～7天；否则，需7～10天治疗。临床上也可选择四环素或氯霉素，但复发率高于20%。

• 佛喹林酚有很好临床疗效，可作为首先或替代药物，常规治疗效果不明显的病例也可选用。

鼠疫

流行病学 耶尔森菌感染引起的鼠疫，是致病性强、死亡率高的传

染病之一。本病在亚洲、非洲、美洲很常见，在美国主要分布于新墨西哥、亚利桑那州、科罗拉多州和加利佛尼亚州。野生啮齿类动物和家鼠是耶尔森菌常见宿主。在美国，地松鼠、草原土拨鼠和花栗鼠是主要兽疫宿主。鼠蚤叮咬，直接接触感染动物的组织或气溶胶可引起人类感染。耶尔森菌是生物恐怖致病菌之一。

临床症状 本病有三个主要分型：

1. 腺型

a. 本型最为常见，由带有鼠疫病菌的跳蚤叮咬引起。经过2～6天的潜伏期，感染者出现寒战、发热、肌肉和关节痛、头痛、乏力和中毒症状。

b. 24小时内叮咬部位附近出现淋巴结病变，局部或腹股沟淋巴结逐渐肿大、疼痛敏感，周围组织可发红、水肿。

c. 叮咬部位，可出现丘疹、化脓、破溃、结痂。

d. 患者后期可出现为嗜睡、痉挛、休克、器官衰竭甚至死亡。

2. 败血症型

a. 本型最为凶险，没有淋巴结肿大，突然出现多器官衰竭、弥漫性血管内凝血(DIC)、高血压，甚至迅速死亡。

b. 患者常有腹泻、恶心、呕吐和腹痛等胃肠症状。

3. 肺型

a. 本型进展迅速，常引起患者死亡。经过3～5天潜伏期，突然发病，出现寒战，发热、头痛、肌肉酸痛、乏力和眩晕。

b. 伴有呼吸急速、呼吸困难、咳嗽、咳痰、胸痛、咯血和循环衰竭表现，听诊无明显改变，咳吐物为水性、泡沫样痰、有时痰中带脓和血。

c. 支气管性肺炎波及多个肺段甚至全肺，出现液化性坏死和融合空洞。

d. 感染者随时有死亡危险。

e. 继发性肺炎表现为弥散性间质性肺炎，因为痰的粘稠及量不足，可能传染性较弱。

诊断 急性局部淋巴腺炎、败血症或急性重型肺炎，既往健康的人，最近去过或居住美国西部或国外农牧区，应考虑本病。

尽可能作血涂片、血培养、淋巴结、肺和其他部位组织活检；血涂片应进行魏氏染色或Giemsa染色，革兰染色，并进行直接荧光抗体检测、ELISA及PCR检测。在急性期(如果可能的话，恢复期也行)，进行血清学检测，有助于本病的诊断。单一抗体滴度大于1∶128或血清抗体滴度上升4倍以上提示本病。F1抗原红细胞凝集抑制试验可以确诊，大部分病例感染后1～2周呈阳性反应。

℞ 治疗

• 感染者若不接受治疗，一半以上的腺型鼠疫患者、所有败血症型或肺型都将死亡。

• 野兔病可选用链霉素或庆大霉素，替代用药可选用强力霉素和氯霉素。

• 在应对耶尔森菌攻击，国家生物恐怖应对手册推荐庆大霉素、环丙沙星和强力霉素。

• 接触肺型鼠疫患者或去过疫区人员应当接受短期预防性治疗，可选用强力霉素，成人剂量 100～200mg，q12～24h，环丙沙星 1g，q12h 或者甲氨苄氨嘧啶/磺胺甲异噁唑，其中磺胺甲异噁唑 320mg，q12h。

• 住院的肺型鼠疫患者应进行呼吸道隔离治疗至少 48h。

巴尔通体感染

巴尔通体菌属能粘附并侵犯哺乳动物细胞，包括内皮细胞和红细胞，引起严重的贫血。表 99-2 对临床特点、风险因素和治疗进行总结。

俄洛耶热和秘鲁疣

俄洛耶热和秘鲁疣是由杆菌性巴尔通体引起的，通过白蛉叮咬传播，这种昆虫生活在安第斯山河谷。感染者临床表现为发热、继而出现重度贫血；患者如不接受治疗，死亡率很高；恢复期，患者可能会出现小结样的皮损或疣；诊断依靠血培养和细菌复制区出现新生血管。

猫抓热

猫抓热由亨森尔巴尔通体（*B. henselae*）引起，与暴露于携带跳蚤猫有关，60％病例为儿童。

临床表现　局部可出现丘疹、脓疱样皮损，1～2 周后出现淋巴结病，淋巴结可发生化脓；患者可出现不适和厌食，很少出现发热。儿童常出现脑炎、癫痫、昏迷和其他扩散症状。患者如不接受治疗，淋巴结病变可持续数周到数月。

诊断

- Warthin-starry 银染活检标本有助于诊断。
- 70％～90％患者血清学呈阳性。
- 细菌培养阳性率很低。
- PCR 检测仍在研究阶段。

表 99-2 巴尔通体感染的临床症状、风险因素和治疗

巴尔通体分型		风险因素	治疗[a]
亨森尔型	猫抓热	猫抓咬	阿齐霉素治疗 5 天第一天 500mg,2～5 天 250mg 也可选用雷米封 300mg 一天一次或一天两次,强力霉素 100mg/d 或环丙沙星 500mg/d
	杆菌性血管瘤/紫癜	猫抓咬	红霉素 500mg,qd 或强力霉素 100mg/的治疗 3～6 周
	心内膜炎	猫接触	如果病人巴尔通体培养阳性或血清学阳性,给阿齐霉素 250mg/d,强力霉素 100mg/d 治疗 4～6 个月,必要时进行手术治疗 如果可以,血培养阴性心内膜炎可给头孢曲松 2g/d 联用庆大霉素治疗 6～8 周[b]
复发型	战壕热	流浪者　嗜酒　生虱子	强力霉素 100mg,bid 或阿齐霉素 500mg/d 治疗 4～6 周
	杆菌性血管瘤	流浪　生虱子　HIV 感染	治疗同杆菌性血管瘤
	心内膜炎	同其他巴尔通体感染	治疗同亨森尔巴尔通体心内膜炎
杆菌型	俄洛耶热	免疫缺陷白蛉叮咬	氯霉素治疗 10 天(南美),静脉或口服氨苄青霉素 1g,q6h,口服头孢氨苄 500mg,qd 治疗 10～14 天
	秘鲁疣	以前接触杆菌型巴尔通体	利福平 300mg,bid,或头孢曲松 500mg/d 治疗 7～10 天

[a] 阿齐霉素用于猫抓热治疗是依靠临床循证,所有推荐治疗方案来源病例报道或队列研究

[b] 如果培养证实巴尔通体感染,患者可早期给予环丙沙星,用阿齐霉素或强力霉维持治疗

战壕热

战壕热由复发型巴尔通体(*B. quintana*)引起,患者突然出现头痛、无菌性脑膜炎、持续或回归热、不适和其他非特异性临床表现,菌血症可持续数周。本病诊断依赖细菌培养,该菌生长缓慢需 1～4 周。

杆菌性血管瘤

临床表现 本病由亨尔森型(*B. henselae*)和复发型(*B. quintana*)巴尔通体引起,典型上皮样血管瘤,皮损部位新生血管形成,出现血管结节、丘疹、大小不等瘤状物、带蒂的向外生长肿物,特征性损害是红色或紫色的如同卡波西肉瘤,可出现在任何部位的皮肤,可波及皮肤粘膜、被覆盖的表皮可以形成窥影、下层的骨骼也可受到侵犯。免疫缺陷患者(如 HIV 患者),可发生播散性感染,常波及肝脏、脾脏、骨髓、淋巴结和中枢神经系统。播散性感染患者皮损通常不明显。

诊断

- 组织病理检测和 Warthin-starry 银染有助于诊断。
- CT 或 MRI 可发现器官中结节样血管皮损。
- 也可通过分解离心进行血培养或 PCR 检测

培养阴性心内膜炎

部分血培养阴性心内膜炎患者,是由巴尔通体引起。诊断依靠血培养或血清学检测。巴尔通体与肺炎衣原体抗体有交叉反应,*B. quintana* 和伯纳特立克次体也存在交叉反应。

(韩进超 译,魏来 校)

100 厌氧菌感染

破伤风

病原学 流行病学 发病机理 破伤风是一种神经功能紊乱性疾病,其特点肌肉张力增加和痉挛,由来自破伤风梭菌的破伤风痉挛毒素引起。破伤风杆菌是一种棒槌形,革兰阴性厌氧芽孢杆菌,广泛分布于泥土中。在美国,本病主要发生在未免疫人群中,主要是有色人种和老人,如针刺伤后,被破伤杆菌芽孢污染伤口。芽孢在缺氧的伤口处(有失活组织或外来物)增殖和产生毒素。毒素可结合外周运动神经元,通过逆向神经运输播散。肌肉强直是由于毒素阻碍突触末端抑制性神经递质(甘氨酸,γ-氨基丁酸)分泌,导致 α-运动神经元正常抑制功能

丧失。

临床表现

• 普通型 受伤后，经过3～14天，平均7天潜伏期，患者出现牙关紧闭(咀嚼肌张力增加)，面部肌肉持续收缩引发苦笑面容、吞咽困难，颈强直或疼痛、后背肌肉收缩引起角弓反张、腹壁和四肢近端肌肉强直，患者意识清醒，通常无发热；自发或轻微刺激即可引起全身发作性痉挛，可能导致发绀和缺氧。自律性功能障碍引起不稳定性高血压、心动过速、心律失常和心脏骤停。

• 局部型 本型仅累及受伤部位肌肉。

• 新生儿型 患儿如不进行治疗通常死亡。母亲未接受免疫的新生儿，由于脐带结扎过程污染可引起本病。

诊断 临床表现是本病主要诊断依据，肌肉酶谱可升高也提示诊断。

Rx 治疗

监测和给予支持治疗，患者需要在安静ICU病房。甲硝唑500mg，q6h杀灭破伤风梭杆菌，减少毒素来源，也可选用青霉素和氯林可霉素。人破伤风免疫球蛋白3000～6000IU，以中和未结合毒素，由于剂量大可分次注射。用苯二氮䓬类药物控制肌肉痉挛，如安定；麻痹治疗通过神经肌肉阻滞剂也是必要的，然而这些药物可导致持续麻痹。恢复期病人需接受免疫，因疾病过程患者不能产生免疫力。

预防

• 免疫 成人4～8周分别免疫两次，6～12个月后进行第3次免疫；7岁以上儿童每十年接受百白破增强免疫。

• 伤口管理 免疫情况不明、免疫不完全、增强免疫超过十年受伤者，应注射百白破疫苗；污染或者严重损伤，上次免疫超过5年也应注射。清洁或轻微损伤除外，如果免疫状况不明确或免疫不完全者，应该注射破伤风免疫球蛋白(250U，IM)。百白破疫苗和破伤风免疫球蛋白应在不同部位注射。

预后 治疗得当，本病死亡率<10%. 完全恢复需要4～6周以上。可能需要延长呼吸机使用，肌肉张力增强和轻微痉挛可能持续几个月。

波特淋菌中毒

病原学 流行病学 发病机理 波特淋菌中毒是由梭状芽孢杆菌属的波特淋菌产生的神经毒素引起的麻痹性疾病；神经毒素入血后，到达外周胆碱能神经原末端，抑制神经递质乙酰胆碱释放。A型波特淋

菌分布全球土壤和海洋，在美国，A型分布于落基山东部，B型主要分布在东部，E型分布于太平洋西北部、大湖区和阿拉斯加。美国大部分由于食物污染引起的病例，主要是因为家制罐头食品，尤其是蔬菜、水果和调味品；E型与鱼类产品有关。芽孢污染食物，通过杀死其他细菌但不能杀灭芽孢，保存食物过程提供厌氧的环境，在合适pH值或温度下，芽孢发生增殖和分泌毒素；食用未加热到可以破坏毒素温度的食物可发生本病。毒素对热敏感，100℃ 10分钟可以灭活，芽孢对热有抵抗力，116～121℃高压，蒸汽可灭活。

临床表现

• 食物源型　食用毒素污染食物18～36h后，患者临床表现轻重不一，有的24h即可死亡。对称性下肢麻痹，有早期颅内神经受累(复视、构音困难、语言障碍、上睑下垂，有时出现吞咽困难)的典型临床表现，患者可出现麻痹、呼吸衰竭最终死亡，临床出现感觉缺失，恶心、腹痛，通常无发热。患者通常紧张，也可表现嗜睡或躁动。

• 外伤型波特淋菌感染　波特淋菌芽孢侵入伤口，进而增殖可引起感染，黑焦油海洛因使用者易感，外伤型潜伏期约10天，较食物型长，可引起消化道正常。外伤型和食物型临床表现很相似。

• 肠道内波特淋菌感染，芽孢在肠腔内增殖，分泌毒素，毒素吸收后可引起疾病。本型多由食用污染的蜂蜜有关，6个月以下的儿童多见。

生物恐怖相关的波特淋菌感染是有目的通过气溶胶或其他可吸收物质，传播毒素引发感染。

诊断　临床症状有助于诊断，最特异诊断通过血清毒素老鼠活体检测，有时也出现假阴性，尤其外伤和婴儿肠内型临床标本中发现细菌或毒素强烈提示诊断。

Rx 治疗

必要时进行气管插管和机械通气支持治疗，A和B型给予马双价抗毒素常规处理，E型可应用一种多价抗毒素，但是疗效不确切；婴儿应当接受人波特淋菌免疫球蛋白；外伤型应进行伤口探查、清创、局部用青霉素以杀灭细菌，并注射马抗毒素。抗毒血清和治疗建议，可咨询州卫生部门或CDC。

预后　本病死亡率已经降至7.5%左右，A型所致感染通常较重。辅助呼吸可能需要几个月，遗留的衰弱和自发功能障碍可能持续至少一年。

其他梭菌属感染

病原学和发病机理　梭状杆菌属，革兰染色阳性，产芽孢，专性厌

氧菌，定居在人类肠道和女性阴道。产气荚膜杆菌最为常见，可从感染组织和菌血症患者的血液里分离；其次是诺维氏梭菌和腐败梭菌。组织坏死和缺氧环境，导致梭形杆菌繁殖分泌毒素，引起严重的疾病。产气荚膜杆菌可产生多种致病因子和毒素，包括α毒素，能引起凝血障碍，破坏血小板和中性粒细胞，引起广泛毛细血管损伤，导致肌肉感染也很重要，最终导致气性坏疽。

临床表现

1. 胃肠功能紊乱　临床表现为食物中毒和抗生素相关肠炎（见第87章）。

2. 菌血症　肠道、胆管和子宫的细菌入血形成菌血症，出现发热，如果不接受治疗，一般1～2天可消退。

3. 深部组织化脓性感染　局部严重炎症反应，全身症状不明显，如腹腔内感染，脓胸和盆腔积脓；2/3肠穿孔引起腹腔感染可检测到梭菌，外科20%胆囊病变的患者和50%化脓性胆囊炎可检出产气荚膜杆菌，梭形菌应与厌氧或需氧细菌鉴别或单独分离检测；白血病或其他实体瘤病人，消化道肿瘤，尤其大肠癌，腐生梭菌检测多为阳性。

4. 梭菌化脓毒血症　少见但常导致患者死亡，好发于子宫、结肠胆道。大部分感染者在1～3天出现化脓坏死，烦躁、发热、寒战、不适、头痛、肌肉剧痛、腹痛、恶心、呕吐、贫血、高血压、溶血性黄疸和血尿。腐生梭菌感染引起脓毒血症患者，20%～30%出现血尿，多数患者在12h内死亡。

5. 皮肤和软组织感染

(1) 局部感染　无全身症状，也叫厌氧菌性蜂窝组织炎，梭菌属可单独致病，也可与其他细菌共同致病，无痛性感染可扩散到邻近区域，引起轻微疼痛或水肿，不会累及肌肉组织。因为没有水肿，产气比其他严重的感染明显；如果没有有效治疗，感染转变为全身中毒性疾病。

(2) 弥散蜂窝组织炎和筋膜炎　突然起病，伴有全身症状，通过筋膜间隙迅速播散。查体时，蜂窝组织炎局部疼痛明显。即使给予强有力的治疗，患者也可能在48h内死亡。

(3) 气性坏疽　迅速出现广泛肌肉坏死，伴有气体产生和全身中毒症状，通常发生于伤口深部位，有坏死组织及死腔。80%患者由产气荚膜杆菌引起。潜伏期3天以内，经常24h发病，患者感染部位突然出现疼痛，局部僵硬，出现肿胀、水肿，局部温度降低、皮肤张力增加，颜色苍白，分泌甜味脓液伴鼠臭味。革兰染色可见少量白细胞和大量革兰阳性杆菌。

诊断　感染部位检测到梭形菌不能作为确诊依据，应综合考虑临床症状和体征。

治疗

应及时手术和清创，抗生素可选用青霉素 3～4 百万单位，q4h，严重患者，可联合应用环丙沙星 600mg，q6h，梭形菌污染的伤口，如没有全身症状，仅作清创处理，不需抗生素治疗。混合感染，可应用广谱抗生素；气性坏疽应用 H_2O_2 治疗，还存在争议。

厌氧菌混合感染

定义

• 厌氧菌需要在缺氧环境中生长，在含 10%CO_2 条件下的固体培养基表面不能生长。

• 微厌氧菌可在含有 10%CO_2 空气，也可在有氧或无氧环境中生长，但缺氧环境更有利于生长。

• 兼性厌氧菌有氧和无氧条件均能生长。

病原学和发病机理　非芽孢厌氧菌是口腔、下消化道、皮肤、女性生殖系统粘膜表面正常菌群组成部分。宿主和细菌之间和谐关系破坏后，组织氧还原物质减少导致感染，如组织缺血、外伤、手术、内脏穿孔、休克、穿刺。感染通常为厌氧菌、微厌氧菌和兼性厌氧菌混合感染。一般说与人类感染有关厌氧菌是相对耐氧的，它们在有氧的条件下可生活 12 小时。厌氧菌可分泌蛋白增强致病力，如脆弱类杆菌的有多糖衣壳，有助于脓肿形成。革兰阳性厌氧球菌包括消化道链球菌属，阴性厌氧杆菌包括产芽孢梭菌属和不产芽孢的痤疮丙酸杆菌，后者不是人类感染常见病原体。革兰阴性厌氧类杆菌，包括脆弱类杆菌(肠道正常菌)，梭杆菌分布在口腔和肠道，普雷沃菌分布口腔和女性生殖道和紫单孢菌为口腔内正常菌群。

临床表现　*口腔、头和颈部厌氧菌感染*

• 牙龈炎和牙周疾病　致病菌可形成牙龈菌斑，导致牙龈炎症反应，造成龋齿和牙髓感染。牙周疾病也可累及骨骼，窦室和邻近软组织。

• 坏死溃疡性牙龈炎(走马疳，奋森口炎)　牙龈炎发展为坏死性感染，患者突然出现牙龈疼痛出血、呼吸有臭味和溃疡形成，覆盖有灰色的分泌物；消耗性疾病恢复期、营养失调儿童或白血病患者感染后，可引起广泛骨和软组织受损，表现为急性坏死性溃疡性粘膜炎、坏疽性口炎。病变治愈后，遗留下破损造成畸形。

• 咽部急性坏死性感染　常常伴发于溃疡性牙龈炎，症状包括咽痛、口臭、发热、窒息感，咽部扁桃体肿胀、充血、溃疡，表面被覆一层灰色膜状物。淋巴结肿大和白细胞升高常见，感染可引起呼吸困难和肺

部脓肿或蜂窝组织炎;化脓性颌下腺炎(*Ludwig's angina*),常发于第三磨牙周围组织,导致颌骨下蜂窝组织炎,肿胀、疼痛,牙关紧咬,舌体上后移位,严重肿胀可以引起呼吸道阻塞。

• 鼻窦炎和耳炎　厌氧菌在鼻窦炎和耳炎的发病中起着重要作用,尤其是慢性感染 Lemierre 综合征,急性口咽部 *F. necrophroum* 感染,可引发颈内静脉的化脓性血栓性静脉炎和转移性感染。

• 口、头、颈部厌氧菌感染其他并发症,骨髓炎、脑脓肿、硬脑膜下积脓、纵隔炎或胸膜肺感染、血型播散。

中枢神经系统感染

85%以上的脑脓肿都发现厌氧菌,通常是革兰阳性球菌如消化链球菌。

胸膜肺感染

• 吸入性肺炎:Mendelson 综合征是由胃内容物反流误吸,导致肺泡内壁破坏,使得液体迅速进入肺泡腔,由化学损伤引起而不是细菌感染,一般不用抗生素,除非合并细菌感染。

• 细菌性吸入性肺炎:常发生于会厌发生抑制、吞咽困难、意识丧失惊厥的患者,低热、乏力和咳痰等症状可持续数天。痰检提示混合感染,但由于口腔内细菌的污染,痰培养临床意义不大。

• 坏死性肺炎:全肺多发性小脓肿,可以隐匿性起病或爆发起病。

• 厌氧菌性肺脓肿:常为亚急性感染,病原菌以口腔厌氧菌为主,患者可出现非特异性全身症状,吐粪臭味的痰。

• 脓胸:通常继发长时间肺部厌氧菌感染,除了类似其他肺部厌氧菌感染临床表现外,出现胸膜炎性胸痛和明显的胸部压痛。

腹腔内感染　见第 86 章。

盆腔感染　女性生殖道和盆腔的感染多为混合感染,包括厌氧菌和大肠杆菌,盆腔内单纯厌氧菌感染要比腹腔内其他部位常见,表现为引流出粪臭味的脓液或子宫出血,全子宫或盆腔局部压痛,发热,盆腔静脉化脓性血栓性静脉炎可能感染更加复杂,并可导致化脓肺栓塞。

皮肤和软组织感染

• 创伤、缺血或手术为皮肤或软组织厌氧菌感染提供一个合适环境,感染病原菌多为混合性;如感染存在厌氧菌,临床常出现发热,粪臭味分泌物,组织含气或足部溃疡。

• Meleney 坏疽(协同性坏疽)的典型表现为剧烈疼痛、发红、肿胀,硬结伴有红斑周围出现坏死带,好发于手术切口或四肢溃疡的周围。

• 坏死性筋膜炎是一种发展速度快的筋膜坏死性疾病,常由 A 组

型链球菌引起，也可是厌氧菌和需氧菌混合感染；Fournier 坏疽可累及阴囊、会阴和前腹壁。

骨和关节感染　骨和关节厌氧菌感染通常源于邻近软组织感染。

菌血症　B型脆弱杆菌是明显厌氧菌菌血症最为常见的致病菌，疾病过程类似败血症性休克，可进展为致死疾病。

表 100-1　常见革兰阴性厌氧杆菌严重感染治疗方案

一线用药	剂量	用药间隔
甲硝唑[a]	500mg	q6h
替卡西林/克拉维酸	3.1g	q4h
哌拉西林/三唑巴坦	3.375g	q6h
丙咪嗪	0.5	q6h
美洛培南	1.0g	q8h

[a] 治疗过程应联合有效抗需氧和兼性厌氧菌的药物，表中药物均为静脉注射

诊断　感染接近于表面有厌氧菌定植的粘膜时，致病原可能为厌氧菌。从临床标本中成功培养厌氧菌有三个主要步骤：(1)恰当的标本采集，避免正常寄生厌氧菌污染(2)将标本快速转移到微生物实验室，最好使用厌氧转运培养基；(3)实验室对标本进行恰当处理。

Rx 治疗

厌氧菌感染成功治疗包括使用有效的抗生素(表 100-1)，联合手术切除、清创剔除坏死组织、引流。纵隔以上厌氧菌感染，消化链球菌引起感染，甲硝唑疗效不明确，该菌因产生 β-内酰氨酶，耐青霉素患者数量逐渐增加；临床治疗可选用克林霉素或青霉素联合甲硝唑。纵隔以下的感染，必须采用针对类杆菌药物如环丙沙星，并合用内酰胺/内酰胺酶抑制剂，或碳青霉烯类，同时针对革兰阴性菌，尤其是抑制肠球菌药物。

101 诺卡(氏)菌病和放线菌病

诺卡(氏)菌病

诺卡(氏)菌是腐物寄生的需氧的放线菌类，在土壤中常见。其中的几类与人类疾病相关。N. asteroides 是与入侵性疾病相关最常见的

种类。N. brasiliensis 常与皮肤损害相关。

流行病学 在美国,每年有1000例放线菌感染发生,其中85%是肺部感染或全身感染。

病理学和发病机理 入侵性疾病是在吸入细菌的菌丝体后发生的。放线菌所致的脓肿伴有中性的渗出和坏死,细菌在吞噬细胞中生存。细胞介导的免疫对于控制疾病非常重要。细胞介导免疫缺陷的患者(比如,移植受体,淋巴瘤患者接受糖皮质激素的治疗,或者感染艾滋病的患者)较一般患者得诺卡菌病的风险高。

临床特征

• 肺部疾病:通常表现为亚急性肺炎,持续数天至数周。有50%的病例证明是肺外疾病,80%有肺部疾病的患者伴随有肺外疾病。明显的咳嗽能产生少量的脓性痰,高热,食欲减退,体重减轻,以及抑郁。但是呼吸困难,支气管充血,胸膜炎比较少见。胸部X光检查比较典型的是单个或多个大小不等的结节样渗出,易形成空洞。感染可以扩散到邻近组织,比如心包。

• 肺外疾病:最常见的部位是脑,皮肤,肾脏,骨,肌肉,其典型症状是亚急性的脓肿形成瘘管并排出少量脓汁,但这些不会在肺和脑形成。脑部脓肿多在幕上,往往是多腔的,可以是单个或多个,通过窦道可进入脑室,或进入蛛网膜下腔的空间。

• 皮肤接触后的疾病

1. 蜂窝织炎:皮肤损伤后(往往被土壤污染),亚急性蜂窝织炎可持续1~3周,硬的、触痛、红斑样、发热无波动性的损伤可在下层形成。

2. 淋巴系统并发症状:在接种部位发生损伤,中心部位有溃疡和排脓。损伤通过淋巴系统的导流渐渐减少,这种形式与孢子丝菌病相似。

3. 放线菌性足分支菌病:结节性的隆起形成局部创伤,常出现在脚上或手上,瘘管形成,排出浆液性或脓性分泌物可包含洋地黄毒苷,由许多菌丝体组成。损伤沿着筋膜面慢慢扩散至邻近的皮肤,组织和骨骼,会导致广泛的变形。

• 角膜炎:常继发于眼睛损伤。

诊断

• 痰或脓汁应该做分支状菌、串珠状菌、革兰染色的检查。放线菌常是抗酸染色阳性,痰涂片常为阴性,为获得足够的标本要行支气管镜检查。

• 细菌生长需要2~4周。如果考虑诺卡菌病,实验室应该提高警惕。如果痰放线菌培养阳性,患者多为免疫功能低下,但也可出现在免疫健全的患者中。如果提示,也应该培养CSF和尿的样本。

治疗

表 101-1;列出了治疗诺卡菌病的药物,剂量,服药时间。

• 氨苯磺胺为可选择的药物。在严重疾病中,应监测血清中氨苯磺胺水平,并维持在 100～150μg/ml,一旦疾病控制住,氨苯磺胺剂量应降至 1g,或者甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑的剂量可降至 50%。

• 敏感试验有助于其他治疗方法的选择。

• 诺卡菌病的治疗应持续到患者免疫抑制。

• 外科治疗脓肿与其他细菌相同。例如,对抗生素没有反应的较大的脓肿应手术切除。

• 治疗完成后,患者应随访至少 6 个月。诺卡菌病脑部疾病患者的死亡率很高。

表 101-1　诺卡菌病的治疗

疾　病	治疗时间	药物(每日剂量)[a]
肺部或全身性疾病		全身治疗
完整的宿主抵抗力	6～12 个月	口服
宿主免疫缺陷	12 个月[b]	1. 磺胺类药物(6～8g)或联合甲氧苄氨嘧啶(10～20mg/ml)和磺胺甲基异噁唑(50～100mg/ml)
中枢神经系统疾病	12 个月[c]	2. 米诺环素(200～400mg)
蜂窝织炎,淋巴系统并发症	2 个月	安泰乐
骨髓炎,关节炎,喉头炎,鼻窦炎	4 个月	1. 丁胺卡那霉素(10～15mg/ml)
放线菌性足分支菌病	6～12 个月临床痊愈后	2. 头孢噻肟(6g),头孢去甲噻肟(6g),头孢三嗪(2g),或亚胺培南(2g)
角膜炎	局部:直到明确的治愈	1. 磺胺类药物　静滴 2. 阿米卡星　静滴
	整体:直到治愈后 2～4 个月	整体治疗的药物如上表所示

[a] 对于每一种,选择是有限的以便找出最佳的

[b] 有些艾滋病患者或慢性肉芽肿患者,肺部或全身性疾病的治疗是否持续是不确定的

[c] 如果有明确的中枢神经系统疾病存在,治疗时间应缩短至 6 个月

放线菌病

放线菌病是一种无痛的，缓慢进展的感染，它是由厌氧的或微需氧的细菌感染所致，主要是放线菌属（如 *A. israelii*）。当一种缓慢进行的以积块形成为特征时应考虑此种感染，它可以超越组织界限而形成窦道，或患者有明显的难治性或短期应用抗生素后的复发性感染。多数感染是多种微生物交叉感染，但其他微生物在此类感染发病机制中的作用并不清楚。

流行病学 放线菌病的相关因素如下：口腔卫生，宫内节育器（IUCDs）的应用和免疫抑制。它的发生率正在下降，可能是口腔卫生的改善和早期治疗即用抗生素的结果。

发病机制 放线菌病的原因是放线菌属于正常口腔菌丛，常常也存在于胃肠道和女性生殖道。粘膜屏障的破坏才会导致疾病的发生。局部感染连续扩散以一种缓慢渐进的方式，忽略组织平面。在体内生长过程中的团块被称作谷粒或硫黄样颗粒。中性损伤的中心坏死和硫黄样颗粒事实上对本病有诊断价值。积块的纤维性厚壁常常被描述为“木制感”。

临床特征

• 口腔-颈颜面疾病：感染始于软组织的膨胀，脓肿或积块，通常在下颌角并扩张至邻近区域如脑，脊椎或者胸廓。同时可出现疼痛，发热，白细胞增多。

• 胸部疾病：经常累及肺实质和胸膜间隙，伴发胸腔疼痛，发热，体重减轻。X 光显示大片损伤或肺炎。并可发生腔道寄生虫病和腺病。大于 50%的患者有胸膜腔增厚，渗出，或积脓。损伤通过裂隙或胸膜可累及纵隔，邻近的骨骼或胸壁。

• 腹部疾病：腹部疾病的诊断只能在原发疾病（如憩室炎，肠道手术）后数月才能确定。这类疾病表现为脓肿，积块，下面组织的固定损伤，总会被误诊为肿瘤。通向腹壁，肛周部位或其他器官的窦道可导致炎症性肠病。累及生殖泌尿道可表现为肾盂肾炎和肾周围脓肿。

• 骨盆疾病：骨盆放线菌病常与宫内节育器（IUCDs）相关。表现为无痛性的，发生于摘除这些设备后。患者有发热，体重下降，腹痛，异常阴道出血。子宫内膜炎可进展为骨盆内肿块或输卵管卵巢脓肿。当没有症状但放线菌被分离出来时，是否应该移去宫内节育器并不确定。但是应该仔细观察患者。

• 多部位疾病：放线菌病可累及肌肉骨骼系统，软组织，中枢神经系统和其他部位。血源性传播很少见但常累及肺和肝脏。

诊断 活组织检查或外科手术有助于诊断。显微镜观察到脓汁或

组织中的硫黄状小粒可确诊。硫黄状小粒偶尔可以从排出的窦道或脓汁中分离出。细菌培养需 5～7 天，但要使呈现阳性需 2～4 周，如果用过抗生素治疗，则培养无效。

治疗

同诺卡菌病类似，放线菌病也要长期治疗。在严重感染时，建议先口服药物治疗 6～12 个月（如青霉素或阿莫西林），接着用第Ⅳ种治疗方法治疗 2～6 周（常同时用青霉素）。如果治疗超出了可预测疾病的消退点（可用 CT 或 MRI 定量），就很少有复发。

（陈黎 译，魏来 校）

102 结核病和其他分枝杆菌感染

结核病

结核病（TB）是由结核分枝杆菌复合群所引起。这种复合群包括人型结核分枝杆菌（MTB），是人类分枝杆菌病最常见和最重要的致病菌，和牛型分枝杆菌，以前因饮用未经高温消毒的牛奶，经消化道患病的重要因素。人型结核分枝杆菌（MTB）为细长需氧的革兰中性菌，然而一旦着色，有抗酸性-即对酸性酒精的脱色有抵抗，因为它的细胞壁含有大量的分枝菌酸和其他类脂质。

流行病学

• 2001 年，估计全球结核病新发病例＞850 万，大部分在发展中国家。2000 年，估计 180 万人死于结核病。HIV 的流行对结核病有主要的影响，在发展中国家使病例数增加了好几倍。在美国，20 世纪 80 年代后期，结核病的增加率与移民、HIV、社会问题（比如，无家可归）和多重耐药（MDR）的人型结核分枝杆菌（MTB）的出现有关。强有力的结核病控制项目的实施结果使发病率已有所下降。在美国，结核病易发生在老年人、HIV 感染的年轻人、移民和穷人。

• 多重耐药结核病定义为由耐异烟肼和利福平的菌株引起，然而它通常也耐其他药物。在北美和欧洲，多重耐药结核病的病例很少，但在那些从发展中地区来的移民（例如前苏联、南亚）中很普遍存在。

• 传染性肺结核的患者通常经咳嗽、打喷嚏或说话时，形成雾状散开的飞沫核传播疾病。飞沫可以在空气中悬浮几个小时。传播性取决于与肺结核患者的密切接触程度和接触的持续时间、患者的传染性和共同所处的环境。空洞性肺结核患者通常是主要的传染源，每毫升痰

中有 10^5 条抗酸杆菌。

• 感染人型结核分枝杆菌后进展为活动性疾病的危险因素包括：近期感染（前一年内）、并存病（例如，HIV、糖尿病、矽肺、免疫抑制、胃切除术）、营养不良和肺纤维化损伤的存在。

发病机理　抗酸杆菌到达肺泡后被有活性的巨噬细胞吞噬。如果没有被清除，细菌则繁殖并致巨噬细胞溶解，并且波及到未活化的单核细胞。巨噬细胞可以把细菌传送到区域淋巴结，进一步可以播散到全身。大约感染 2～4 周后，迟发超敏反应（DTH）破坏了未活化的巨噬细胞，导致结核菌的繁殖，巨噬细胞激活反应活化了细胞从而能够杀灭抗酸杆菌。迟发超敏反应是 PPD 皮肤试验的基础。在原发病灶和播散部位形成肉芽肿。病灶可以形成纤维化而治愈，也可以继续进展。虽然"治愈"，但存活的结核菌能在巨噬细胞内或坏死组织中，保持休眠状态多年。细胞介导的免疫反应对局部抵抗结核菌有保护作用。肺泡巨噬细胞分泌的细胞因子与疾病的表现、肉芽肿的形成和杀灭分枝杆菌有关。

临床特征　*肺结核*　在 HIV 阴性的患者中有 80％的结核病限于肺脏。

1. 原发疾病：最初的感染经常位于中叶或下叶。原发病灶通常自愈，残留钙化结节（Ghon 病灶）。常见肺门和气管旁淋巴结的肿大。在免疫抑制的患者和儿童，原发疾病可迅速进展为临床疾病，出现空洞、胸腔积液和血行播散。

2. 原发后疾病（成人型，反应型，或继发型）：病灶通常位于上叶的尖后段和下叶的背段。

a. 早期有发热、夜间盗汗、体重减轻、食欲减退、身体不适和疲乏等非特异和隐性症状。

b. 咳嗽和脓性痰，经常混有血丝。偶尔，病灶侵蚀到位于空洞壁的血管则出现大咯血。

c. 疾病能够局限，也能进展形成空洞。疾病恶化可能导致呼吸困难和呼吸衰竭。

肺外结核　身体的任何部位都能够发生。HIV 感染的患者合并结核病时，超过 2/3 的患者为肺外结核病。

1. 淋巴结炎　＞25％的肺外结核病的患者发生，尤其是在 HIV 感染的患者中。颈部和锁骨上淋巴结（scrofula）无痛性肿胀最典型。在早期，淋巴结是不连续的，但能形成有炎症的瘘管。对淋巴结进行细针抽吸活检或外科手术活检，以明确诊断。50％病例抗酸杆菌涂片阳性，70％～80％培养阳性。

2. 胸膜受累　在原发结核病中很常见，原因是结核菌穿透进入胸

膜腔。

a. 对结核菌的迟发超敏反应能导致液体渗出。积液呈淡黄色、为渗出性，蛋白含量水平>50%血清蛋白，葡萄糖水平正常或偏低，pH通常<7.2，细胞数增多(每微升500～2500个细胞)。尽管在疾病早期，可以出现嗜中性粒细胞，但以单核细胞最常见，间皮细胞罕见或缺如。为明确诊断，要求进行胸膜活检，超过70%的活检培养呈阳性。

b. 脓胸并不常见，通常是由于空洞破裂，含有的大量细菌进入胸膜腔引起。

3. 泌尿生殖器结核病　局部症状较突出(例如，尿频和排尿困难)。能见到钙化和输尿管狭窄。大于90%的病例，尿分析为脓尿和血尿，而细菌培养为阴性；90%的病例，培养三次晨尿标本就可以诊断。生殖器结核病，在女性中比男性常见。输卵管和子宫结核病可以导致不育。

4. 骨结核病　脊柱、髋骨和膝盖是最常见的部位。脊柱结核(Pott病)经常累及三个或更多邻近的椎体；在成人，较低的胸椎/较高的腰椎经常被感染。疾病播散到邻近的椎体，破坏椎间盘，在疾病晚期，导致椎体的塌陷(脊柱后凸，驼背)。在脊柱旁可以形成冷脓肿。

5. 脑膜炎　最常发生在儿童和HIV-血清阳性的患者。典型的疾病进展1～2周。

a. 脑神经的受累(尤其是眼神经)和脑水肿最常见。

b. 脑脊液中淋巴细胞计数升高，蛋白含量增加，葡萄糖浓度降低。80%的患者培养阳性。

c. 在治疗结核病的同时使用糖皮质激素，神经系统的后遗症有所减少。

6. 胃肠道结核病　影响回肠末端和盲肠，导致腹痛和腹泻，临床症状的表现类似Crohn病。可以发生明显的包块和肠梗阻。腹膜炎的表现有发热、腹痛和腹水，腹水中蛋白含量高和淋巴细胞增多。通常要求腹膜活检明确诊断。

7. 心包炎　特征性的表现是急性或亚急性发作性的发热、胸骨后钝痛和有时闻及摩擦音。渗出液很常见。慢性缩窄性心包炎是潜在的致死性的并发症，即使是接受治疗的患者。加用糖皮质激素可能对治疗急性期疾病有所帮助，但是似乎并不能减少缩窄。

8. 粟粒性结核病　由于人型结核分枝杆菌经血行播散到全身。病灶为很小的肉芽肿(1～2mm)，症状不典型。肝肿大、脾肿大、淋巴结病和可能发生眼脉络膜结核。

HIV与结核病　在HIV感染期，结核病的表现呈多样化。当细胞介导的免疫反应仅部分受损时，肺结核表现为典型的上叶空洞性疾病。在HIV感染的后期，可能如同明显的原发型肺结核，有间质的弥

漫或粟粒状渗出、小或无空洞和胸内的淋巴结病。当进行抗逆转录病毒治疗时，可能发生免疫重建综合征。结核病症状和体征的恶化是免疫功能改善的结果。

诊断

• 需要有高度疑似的指标，进行适当的影像学研究，获得适当的临床标本。

• 对诊断的标本，进行金胺-若丹明染色和荧光显微镜检查来检测抗酸杆菌。

• 分离和鉴定培养中的人型结核分枝杆菌。新型液体培养基和核酸探针进行菌种的鉴定，能够使确诊时间缩短到2～3周。

• 抗酸杆菌阳性的痰，进行核酸扩增，对确定人型结核分枝杆菌是有用的。在其他情况下可能也有用，但由于其灵敏度低于培养而使其受限(尽管其灵敏度高于显微镜查痰涂片的抗酸杆菌)。

• 如果使用液体培养基，药物敏感性试验的结果是最迅速的。

• PPD皮肤试验因为敏感性和特异性较低，对诊断活动性结核病存在局限性。

Rx 治疗

药物

一线药物

• 利福平　最重要和最有效的抗结核药。成人标准剂量是600mg/天。药物均匀分布在全身组织中，包括有炎症的脑膜。它使体液变成桔红色(例如，尿液、唾液、眼泪)，通过胆汁和肠肝循环排泌。利福平通常有较好的耐受性，但能引起胃肠道不适。对有基础慢性肝病的患者(例如，酗酒、老年人)，该药可导致肝炎。皮疹、贫血和血小板减少症是不常见的副反应。众所周知，利福平是肝微粒体酶有效的诱导剂，能降低其他许多药物的半衰期。利福喷丁是一种密切相关的药物，尽管有关它的临床资料不及利福平充分，但可能同样有效，且很少引起药物间的相互作用。

• 异烟肼(INH)　继利福平之后最有效的药物。成人通常的剂量为300mg/天或900mg每周2～3次。异烟肼均匀分布在全身和感染组织中，包括脑脊液和干酪性肉芽肿内。最主要的毒性是肝毒性和周围神经炎。异烟肼相关性肝炎具有特异反应性，随年龄、饮用酒精、怀孕或产后期间、联合使用利福平，而增加该病的发生。由于维生素B_6的代谢能干扰周围神经炎，因此可给予维生素B_6(25～50mg/天)。

• 吡嗪酰胺　通常剂量为25mg/kg/天。药物均匀分布在全身，包

括脑脊液中。吡嗪酰胺的通用剂量，其肝毒性低于异烟肼和利福平。可以出现高尿酸血症，在罕见的病例中可能发生痛风。

• 乙胺丁醇 最小疗效的一线药物，通常剂量为 15mg/kg/天。药物均匀分布在全身，但在脑脊液中达到的水平很低。高剂量时，可以发生球后视神经炎，导致中心盲点和损伤双侧视敏度，但可辨绿色。

其他有效药物

• 氟喹诺酮类 左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星和加替沙星，有很好的、广谱的抗分枝杆菌活性。

• 链霉素 成人通常剂量为 0.5～1.0g 肌注，每日一次或每周 5 次。链霉素同其他的氨基糖甙类，但有轻微的肾毒性。耳毒性影响双侧听力和前庭功能。

• 二线药物不常用，但是，由多重耐药的人型结核分枝杆菌的菌株引起的结核病需选用。

治疗方案

见表 102-1

• 细菌学的评估是监测治疗反应的最好方法。事实上，治疗 2～3 个月末，所有患者的痰培养应该为阴性。如果培养仍然阳性，应该考虑治疗失败和发生耐药。

• 耐药可能是原发性的(例如：治疗前被耐药的菌株感染)，也可能是获得性的(例如，治疗期间由于不恰当的治疗方案或患者的不依从，出现耐药)。

• 不坚持治疗方案是影响治愈的最重要因素。可以考虑使用直视下督导治疗和固定药物组合产品。

• 密切监测治疗期间可能发生的药物毒性，应包括基础的肝功能检测指标，和每月进行肝炎相关症状的问卷调查。如果基础值不正常，高危患者在治疗期间应进行肝功能指标的监测。

预防

• 疫苗接种：卡介苗(BCG)，无毒的牛型分枝杆菌活菌疫苗，保护婴儿和儿童发展为严重的结核病。在其他情况下的效果并不明确。

• 隐性感染的治疗：通常由 PPD 皮肤试验来决定化疗对象。皮肤试验阳性取决于皮肤硬结的大小和危险组(表 102-2)，如果 PPD 试验阳性，可以考虑进行化疗(表 102-3)。如果患者有活动性肝病，不能使用异烟肼。

麻风

病原学和流行病学 麻风是由麻风分枝杆菌引起的非致死性的慢

表 102-1 推荐的抗结核治疗方案

适应证	初始阶段		后续阶段	
	持续时间,月	药物	持续时间,月	药物
新涂片或培养阳性病例	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c,d]
新培养阴性病例	2	HRZE[a]	2	HR[a]
孕妇	2	HRE[e]	7	HR
治疗失败和复发[f]	—	—	—	—
对 H 耐药(或不耐受)	全程(6)	RZE[g]		
对 H 和 R 耐药	全程(18～24)	ZEQ+S(或其他可注射药物[h])		
对所有一线药物耐药	全程(24)	1 种可注射药物[h]+下列中的 3 种:乙硫异烟胺、环丝氨酸、Q、PAS		
标准的复治(难以获得药敏试验)	3	HRZES[i]	5	HRE
不能耐受 R	全程(12)[j]	HZE		
不能耐受 Z	2	HRE	7	HR

[a] 所有药物均每日给药或间歇给药(全程每周 3 次给药或在初始阶段期间,每日给药治疗 2～8 周后,改为每周 2 次给药)

[b] ATS/IDSA/CDC 建议:链霉素可以代替乙胺丁醇使用,但认为它不再是一线药物

[c] 空洞型肺结核的患者,初始阶段化疗后,痰培养仍然是阳性,则后续阶段化疗应该延长到 7 个月

[d] HIV 阴性、且无空洞的肺结核患者,在初始阶段化疗后,痰涂片抗酸杆菌阴性者,在后续阶段的化疗可给予利福平或异烟肼每周 1 次

[e]WHO 和国际联盟抗结核病和肺病组织推荐：含有吡嗪酰胺的 6 个月治疗方案，对孕妇也许能安全使用。如果初始阶段的化疗方案没有含吡嗪酰胺，最低疗程为 9 个月

[f]根据药敏试验的结果制定化疗方案

[g]对有广泛疾病的患者使用氟喹喏酮类(Q)，可能会强化治疗方案

[h]阿米卡星、卡那霉素或卷曲霉素。所有这些药物使用 2～6 个月后，根据耐受性和反应性，可能停止使用

[i]链霉素使用 2 个月后应停药。对治疗失败的患者，由于可能有利福平耐药结核病的增加，该治疗方案的疗效较低。在这些病例，复治的治疗方案应该包含二线药物，依据适当的耐药模式来选择药物

[j]对有广泛疾病的患者，最初 2 个月使用链霉素或氟喹喏酮类，可能会强化治疗方案

注释：H，异烟肼；R，利福平；Z，吡嗪酰胺；E，乙胺丁醇；S，链霉素；Q，氟喹喏酮类抗生素；PAS，对氨基水杨酸

表 102-2　结核菌素皮肤硬结大小，隐性结核感染的治疗

危险组	结核菌素皮肤硬结大小，mm	危险组	结核菌素皮肤硬结大小，mm
HIV 感染者或接受免疫抑制剂治疗者	≥5	新近感染者(≤2 年)	≥10
与结核病患者密切接触者	≥5[a]	有高危医学情况者[b]	≥10
胸部影像学上有肺纤维化损伤者	≥5	低危者[c]	≥15

[a] 结核菌素阴性的接触者，尤其孩子，应该在结束接触后，接受 2-3 个月的预防性治疗，然后再进行 PPD 试验。那些结果仍然阴性者，将停止预防性治疗。HIV 感染的接触者，不管 PPD 的结果如何，将接受全程的治疗

[b]包括糖尿病、某些血液病和网状内皮组织病、静脉吸毒者(HIV 血清阴性)、终末肾脏病，和与体重迅速下降有关的临床情况

[c]决定治疗需要考虑个人的风险和益处

表 102-3 对成人隐性结核感染(LTBI)治疗的化疗方案的修订

药物	间隔和持续时间	注释[a]	等级[b](证据)[c]	
			HIV-阴性	HIV-感染
异烟肼	每日给药,疗程9个月	HIV感染的患者,接受核苷类逆转录酶抑制剂,蛋白酶抑制剂,或非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)的同时,可给予异烟肼治疗	A(Ⅱ)	A(Ⅱ)
	每周2次,疗程9个月[d,e]	每周2次的剂量必须接受全程督导治疗(DOT)	B(Ⅱ)	B(Ⅱ)
	每日给药,疗程6个月[e]	该治疗方案不能用于HIV感染者、胸部影像学有肺纤维化损伤者或儿童	B(Ⅰ)	C(Ⅰ)
	每周2次,疗程6个月[e]	每周2次的剂量必须接受全程督导治疗(DOT)	B(Ⅱ)	C(Ⅰ)
利福平[f]	每日给药,疗程4个月	该治疗方案用于与异烟肼耐药,而利福平敏感的结核病患者的接触者。HIV感染者,大部分蛋白酶抑制剂和地拉韦定不能与利福平同时使用。利福布丁,调整到合适的剂量,能与蛋白酶抑制剂(使用利托那韦将增强沙奎那维)和非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)(除地拉韦定)同用。参考网上更新的最新具体建议。	B(Ⅱ)	B(Ⅲ)

续表

药 物	间隔和持续时间	注 释[a]	等级[b]（证据）[c]	
			HIV-阴性	HIV-感染
利福平加吡嗪酰胺(RZ)	每日给药，疗程 2 个月	不管 HIV 感染或 HIV 阴性，该治疗方案通常不能用于隐性结核感染的患者。	D(Ⅱ)	D(Ⅱ)
	每周 2 次给药，疗程 2～3 个月		D(Ⅲ)	D(Ⅲ)

[a]http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines 经常更新和提供有用的与 HIV 相关药物相互作用的资料

[b]推荐的力度：A. 强有效的证据和真实的临床益处都支持推荐使用。总是选用。B. 中等有效的证据或强有效的证据，但是临床益处有限，支持推荐使用。通常选用。C. 证据的有效性不足于支持使用，或反对使用，或证据的有效性可能不及有害结果（例如，药物毒性、药物间相互作用）或治疗的成本或方法的选择。可以选用。D. 缺乏有效性的中等证据或支持推荐使用的不良后果，反对使用。通常不选用。E. 缺乏有效性的良好证据或支持推荐使用的不良后果，反对使用。从不选用

[c]支持推荐的证据质量：Ⅰ. 证据来自至少一项适当的随机对照试验。Ⅱ. 证据来自至少一项设计较好的、但没有随机化的临床试验，进行了队列研究或病例-对照分析研究（更好的是来自超过一个中心的研究），进行了多重时间系列研究，或无对照的实验中出现了有价值的结果。Ⅲ. 证据来自知名专家的临床经验观点，描述性研究或专家委员会的报告

[d]推荐的治疗方案用于年龄<18 岁的患者

[e]推荐的治疗方案用于孕妇

[f]不推荐利福喷丁替代利福平，因为对隐性结核感染的患者，利福喷丁的安全性和有效性不确定

来源：更新自 CDC：MMWR49(RR-6)，2000

性传染病，常发生在发展中国家；很难估计该病在全球的发病数，大约有 60～800 万患者。发病率最高的是非洲，亚洲有最多的病例数，尤其在印度、中国、缅甸、尼泊尔有很多的病例。麻风与贫穷和居住在农村有关。传播途径不确定，可能通过鼻微滴、接触感染的土壤或带菌的昆虫。

临床、组织学、免疫学类型 麻风的临床和组织学类型的表现取决于机体对麻风分枝杆菌免疫反应的多样化。从结核样型麻风到瘤型麻风类型，与局部病变进展为广泛病变的表现，和细菌负荷量的增加有关。预后、并发症和抗微生物治疗的强度依赖于患者的临床类型。潜伏期 2～40 年，但通常是 5～7 年。

结核样型麻风

• 病变局限于皮肤和外周神经。抗酸杆菌很少见或缺如。

• 一个或几个浅色斑或斑块，边缘锐利，皮肤感觉迟钝，失去汗腺和毛囊。

• 一个或几个外周神经不对称的增粗，常发生于尺骨的、耳后的、腓骨的、胫骨后的神经，同时有感觉迟钝和肌病。

瘤型麻风

• 对称性分布的皮肤结节、突起的斑块和弥漫性的皮肤浸润，导致狮面状，眉毛和睫毛的缺失，下垂的耳垂，和干燥鳞屑。

• 在皮肤、神经和除了肺脏和中枢神经系统外的所有器官中，有许多麻风杆菌。

• 神经的增粗和损伤通常是对称性的；可见对称的神经干粗大和肢体末端的末梢外周神经病。

并发症

• 反应状态：病灶部位的炎症表现。瘤型麻风类型的患者，接近疾病终末期时，经过治疗后，转向结核样型麻风时发生麻风结节性红斑(ENL)。

• 肢体：神经病导致感觉迟钝，影响细微触觉、疼痛和热感受器。能发生溃疡、外伤、继发感染和(偶尔)明显的溶骨病变。

• 鼻子：慢性鼻充血和鼻衄，软骨的破坏引起鼻鞍畸形和嗅觉缺失症。

• 眼睛：外伤、继发感染、角膜溃疡、混浊、葡萄膜炎、白内障、青光眼、有时失明。

• 睾丸：睾丸炎、精液缺乏、阳痿、不育

诊断 对结核样型麻风，活检病灶皮肤的边缘。瘤型麻风，甚至在表现正常的皮肤处进行活检，经常有阳性结果。

Rx 治疗

药物

• 利福平(每日 600mg 或每月)是唯一的对麻风分枝杆菌的杀菌药。

• 氨苯砜(50～100mg/天) 溶血和高铁血红蛋白症是常见的副作用。在治疗前,必须排除 G6PD 缺乏症,以免发生溶血性贫血。可发生胃肠道不耐受、头痛、瘙痒症、外周神经病和红斑。

• 氨苯吩嗪(50～100mg/天,100mg 每周 3 次或 300mg 每月) 氨苯吩嗪是一种吩嗪亚氨基苯醌染料,有弱的抗麻风分枝杆菌活性。副作用包括皮肤变色和胃肠道不耐受。

治疗方案

• 成人少菌型麻风病(<6 处皮肤病灶)

1. 氨苯砜(100mg/天)和利福平(600mg/月)治疗 6 个月或氨苯砜(100mg/天)治疗 5 年

2. 仅单一病灶部位:单用利福平(600mg)、氧氟沙星(400mg)、二甲胺四环素(100mg)

• 成人多菌型麻风病

1. 氨苯砜(100mg/天)加氨苯吩嗪(50mg/天)无人监督服药,与利福平(600mg/月)加氨苯吩嗪(300mg/月)监督服药治疗 1 年,疗效相同,WHO 推荐。

2. 几年后可以复发,必须延长继续治疗。

3. 一些专家更愿意用利福平(600mg/天)治疗 3 年和氨苯砜(100mg/天)治疗终生。

• 反应状态

1. 轻微反应:糖皮质激素(40～60mg/天治疗至少 3 个月)

2. 如果麻风结节性红斑出现并持续存在,尽管用了两个疗程的类固醇,仍应给予镇静剂(100～300mg 每晚)。

非结核分枝杆菌感染(NTM)

分枝杆菌属除了人型结核分枝杆菌和麻风分枝杆菌外,和其他许多动物种类一样,广泛分布在自然界的水、生物膜和土壤中。从临床标本中分离到非结核分枝杆菌,要求评估微生物学的重要意义。例如,堪萨斯分枝杆菌通常是致病的,而戈登分枝杆菌很少致病。

微生物学 脓肿分枝杆菌、偶发分枝杆菌和龟分枝杆菌生长迅速(7 天内)。其他非结核分枝杆菌种类,具有代表性的,例如鸟-胞内分枝杆菌(鸟-胞内分枝杆菌复合群,或 MAC)、堪萨斯分枝杆菌、溃疡分

枝杆菌和海洋分枝杆菌，大多生长2～3周内，尽管新肉汤培养基方法能更快分离这些细菌。

临床特征 鸟-胞内分枝杆菌病 可能经口途径感染鸟-胞内分枝杆菌。

1. 肺病：与人型结核分枝杆菌相比，鸟-胞内分枝杆菌更常导致出生在美国的人患肺病。

a. 患者有慢性咳嗽、呼吸困难和疲乏，但没有发热。也可出现结节、肺炎、支气管扩张或形成空洞。表面健康的不吸烟者，可能有轻微的细胞介导的免疫缺陷而患此病。该病也可见于有基础肺疾病的患者，例如慢性阻塞性肺病、囊性纤维化或以前患肺结核病。

b. 胸部CT能证实病变范围和确定基础治疗方案。

c. 大多数有空洞的或疾病进展的患者应接受治疗。如果疾病是无痛性的，治疗的副作用比疾病本身更使人衰弱，治疗应推迟进行。药物包括乙胺丁醇(每日15mg/kg)，利福平(150～300mg/天)和一种大环内酯类药物—克拉霉素(500mg，每日2次)或阿奇霉素(600mg每周3次)。对严重的疾病，在最初的2个月，应包括链霉素(500～1000mg每周2～3次)，如果不能耐受其中一种一线药物(通常是利福平)，应该考虑用氟喹喏酮类药物。含大环内酯类药物的治疗方案，在痰培养变为阴性后，仍应治疗至少12个月。

2. HIV进展期患者，没有接受高活性的抗逆转录病毒治疗(HAART)，可发生原发性播散型疾病。播散型疾病也可发生在其他的免疫抑制患者，例如器官移植接受者和白血病患者，特别是毛细胞白血病。

a. 患者表现为发热、乏力、消瘦和腺病。实验室检查可见贫血、血清蛋白减少、碱性磷酸酶水平升高、血培养鸟-胞内分枝杆菌阳性。

b. 开始进行高活性抗逆转录病毒治疗(HAART)的患者，在1～12周后，可能产生免疫重建综合征，形成局部或全身的，培养阳性的淋巴结炎。

c. 在BACTEC液体培养基进行血培养，7～14天获得阳性结果。骨髓和(或)肝脏抗酸杆菌染色能更快提供结果。对>50%肝功能指标不正常的患者进行肝活检，能确定诊断。

d. 治疗应该含有一种大环内酯类药物—克拉霉素(500mg，每日2次)或阿奇霉素(500mg/天)-加乙胺丁醇(每日15mg/kg)和高活性的抗逆转录病毒治疗(HAART)。也可含有利福布丁。如果治疗12个月后，$CD4^+$ T细胞计数>100/μL至少6个月，就可以停止治疗。

e. 阿奇霉素(每周1200mg)或克拉霉素(500mg，每日2次)预防性化疗，用于$CD4^+$ T细胞计数<50/μL或艾滋病的患者，防止发生鸟-胞

内分枝杆菌病。

堪萨斯分枝杆菌　在美国，由非结核分枝杆菌引起的肺病，堪萨斯分枝杆菌是第二个最常见的。平均发病年龄在 60 岁，大多数患者有慢性阻塞性肺病、肺癌、矽肺或以前患结核病。临床表现类似肺结核，痰培养堪萨斯分枝杆菌阳性，通常有重要的临床意义，尤其在 HIV 阳性的患者。应给予利福平(600mg/天)、异烟肼(300mg/天)和乙胺丁醇(每日 25mg/kg 治疗 2 个月，然后每日 15mg/kg)治疗至少 18～24 个月。播散型疾病发生在有艾滋病的患者，类似播散型鸟-胞内分枝杆菌感染，但有更显著的肺部表现。治疗同肺病的治疗，但如果患者接受高活性的抗逆转录病毒治疗(HAART)，利福布丁(150mg)或克拉霉素(500mg)每日 2 次替代利福平，以免发生药物间的相互作用。

脓肿分枝杆菌、龟分枝杆菌和偶发分枝杆菌　感染快速型生长的非结核分支杆菌，最常见的临床表现是弥漫性的皮肤病。病灶为蜂窝织炎或小结节、红斑、硬结和触痛。可能形成溃疡或流脓的瘘管，可以沿着淋巴结播散到邻近部位。这些细菌也能感染外科手术处或外伤伤口、污染的注射部位、身体的穿刺部位或假体的材料。由脓肿分枝杆菌引起者，肺部感染是第二常见的表现，发生在有基础肺病的患者，例如囊性纤维化。尽管这三种细菌通常对克拉霉素(500mg，每日 2 次)和阿奇霉素(5～7.5mg/kg，12 小时 1 次)敏感，但仍应进行药敏实验。头孢西丁(3g，6 小时 1 次)对大多数脓肿分枝杆菌和偶发分枝杆菌有效。对菌血症或弥漫性的皮肤病或肺病，推荐治疗 6～12 个月。局限性的皮肤病灶，可以用单一药物，例如克拉霉素，治疗 2 周。

海洋分枝杆菌　海洋分枝杆菌广泛分布在水中，当开放性伤口暴露于带菌的水源时，通常经鱼塘、贝类、海运装置，引起慢性皮肤感染。海洋分枝杆菌最佳的生长温度是 30℃，低于该温度，其他的分枝杆菌会繁殖。经过潜伏期中位数 21 天后，形成肉芽肿或溃疡性皮肤损伤，随后沿淋巴结播散到邻近部位；接受免疫抑制剂治疗的患者。可以扩展到深部组织，导致腱鞘炎或骨髓炎。推荐病灶消退后(通常 4 个月的病程)，给予克拉霉素和乙胺丁醇治疗 1～2 个月。

溃疡分枝杆菌　由溃疡分枝杆菌引起的 Buruli 溃疡，是由无痛性的结节，在腐肉形成的皮肤和半月瓣闭合组织中，进展为深部溃疡。可以发生骨髓炎，广泛的坏疽导致疤痕的变形和挛缩。在热带，该感染为原发性。无证据表明抗微生物治疗有效。

(郭晓琳　译，魏来　校)

103 莱姆病和其他非梅毒性螺旋体感染

莱姆包柔螺旋体病

病因学和流行病学 在美国，莱姆病是最常见的以昆虫为媒介传播的感染性疾病，其病原体是伯氏疏螺旋体。已鉴定出三种伯氏疏螺旋体：北美株属于第一种(*B. burgdorferi sensu stricto*)，在欧洲以第二种(*B. garinii*)和第三种(*B. afzelii*)多见。

该病由硬蜱属蜱传播：达敏硬蜱(*I. scapularis*)是美国东北部和中西部的主要传播媒介，也能传播巴贝西虫病和边虫病；太平洋硬蜱(*I. pacificus*)是美国西部各州的传播媒介。白足鼠是其未成熟的幼虫和若虫的第一宿主。白尾鹿是成虫的第一宿主。蜱必须吸血 24 小时以上才能传播疾病。

临床表现 *早期感染，第一期：局部感染* 经过 3～32 天的潜伏期后，80%的患者在蜱叮咬处出现游走性红斑(erythyma migrans，EM)。典型的表现是一个红色的斑疹，逐渐向周围扩展形成环状损害，其外缘呈鲜红色，而中心苍白。有时可见皮损中心充血、形成硬结、坏死或水疱，或大环之内又有小红环形成。

早期感染，第二期：播散感染

• 在感染数日或数周内，螺旋体常血行播散到许多部位。可出现继发性环形皮损，其形态与最初的游走性红斑相似。

• 出现头痛、轻度颈抵抗、寒战、发热、游走性肌肉骨骼疼痛、关节痛和全身不适、乏力。不管是否经过治疗，上述症状均可在数周内消失。

• 脑膜刺激征：最初脑脊液是正常的；但是，数周或者数月以后，大约 15%的患者出现明显的神经系统功能障碍：脑膜炎、脑炎、颅神经炎(包括双侧面瘫)、运动或感觉神经根病变、多神经炎、共济失调、脊髓炎。

• 约 8%的患者心脏受累。最常见的表现是程度不等的房室传导阻滞，也可出现急性心肌心包炎。

晚期感染，第三期：持续感染

• 在美国，约 60%未治疗的患者发生莱姆病关节炎。典型的表现是反复发生的大关节炎(特别是膝关节)，持续数周至数月。关节液细胞计数为 500～110 000/μl。复发逐年减少，但是少数病例可发生软骨和骨受侵蚀的慢性关节炎。彻底根治螺旋体后，关节炎仍持续存在。

• 慢性神经系统损害少见。影响记忆力、情绪、睡眠的脑病与轴突性多发神经病可伴随出现，后者表现为末梢感觉异常或脊神经根痛。

在欧洲，*B. garinii* 感染可引起严重的脑脊髓炎。

• 慢性萎缩性肢端皮炎是莱姆病晚期的皮肤表现，在欧洲与亚洲出现，与 *B. afzelii* 感染有关。

诊断

• 可在 Barbour-Stoenner-Kelly 培养基上进行病原体培养，多作为研究手段。主要从环形红斑皮损部位分离出病原体做培养，只有在病程早期为阳性。

• PCR 的方法检测关节液阳性率最高，脑脊液次之，血浆和尿液标本的阳性率极低。

• 血清学检测不能区分是活动性还是非活动性感染。有预测实验提示可能为莱姆病时应该做血清学检测。

• 两步法检测：先用酶联免疫吸附测定法（ELISA）筛选，再用免疫印迹法对阳性和可疑阳性的标本进行验证。起病 4 周内应测定特异性 IgM 和 IgG，一个月后，只测定 IgG 即可。

Rx 治疗

除外神经系统和心脏受累，莱姆病可以口服抗生素治疗。

1. 男性和非妊娠妇女可选用多西环素（100mg，bid）。

2. 可依次选择：阿莫西林（500mg，tid）、头孢呋辛（500mg，bid）、红霉素（250mg，qid）及新型大环内酯类药物。

3. 局部感染治疗 14 天，播散感染治疗 21 天，大于 90%的患者可以取得良好疗效。

4. 神经包柔螺旋体病：应静脉用药，首选头孢曲松（2g/天，疗程 14～28 天）。头孢噻肟和青霉素可作为选择用药。

5. 对于有高度房室传导阻滞的患者，开始可静脉应用头孢曲松（或替代药物），房室传导阻滞消失后改为口服，总疗程 28 天。

6. 莱姆病关节炎：口服应用抗生素 30～60 天或静脉应用头孢曲松 14～28 天。

预防　如果发现粘附、肿胀的达敏硬蜱若虫或随访有困难，可在被蜱叮咬 72 小时内给予 200mg 多西环素一次，可有效预防发病。但此方法不作为常规推荐应用。

预后　早期治疗效果好。开始治疗的时间越晚，恢复期越长，但大多数病人能恢复，极少有后遗症。可能发生再感染。目前尚无商业化疫苗。

地方性密螺旋体病

病因学和流行病学　地方性密螺旋体病——雅司（yaws）、地方性

梅毒(endemic syphilis)和品他(pinta)是儿童发病的非性病慢性感染。其病原体与梅毒的病原体苍白密螺旋体(Treponema pallidum)密切相关。世界卫生组织的根治行动成效显著,极少再发,再发主要发生在非洲。早期皮肤损害有传染性,通过直接接触传播。

临床表现 该病以原发性皮肤损害为主要表现,皮损随时间延长而播散。潜伏期过后,在皮肤、骨骼、关节出现破坏性树胶肿,为晚期表现。品他的破坏性损害较轻,而以色素斑为主要表现。

诊断 基于临床表现和皮损刮片的暗视野显微镜检查可得出诊断。梅毒血清学试验也可以用于该病的诊断。

Rx 治疗

苄星青霉素作为首选治疗:10岁以下儿童60万单位,10岁以上120万单位。多西环素也可有效。

钩端螺旋体病

病因学和流行病学 钩端螺旋体是螺旋体微生物,可导致重大的具有广泛临床表现的动物源性传染病。啮齿类动物,特别是鼠类,是钩端螺旋体最主要的宿主,至少有160种哺乳动物可以作为宿主。通过接触受感染动物的尿、血、组织或暴露于受污染的环境可传播该病。宿主的尿中可以发现钩体,且可在水中存活数月。钩体病最常见于热带发展中国家。在美国,每年报道的病例为40~120例,但这可能是被低估后的数字。在美国的高危因素包括:能直接接触动物或者动物排泄物的水上娱乐活动、职业活动(如污水处理工作),及居住在受鼠类污染的郊区。

发病机理 病原体可通过破损皮肤或完整的粘膜进入宿主体内,形成钩体血症并广泛播散。在发病初的4~10天内可从血和脑脊液(CSF)中分离出病原体。钩体能破坏血管壁,导致血管炎、漏出、渗出、出血。血管炎是本病最主要的特征。

临床表现

• 潜伏期:1~2周(范围在2~20天之间)。

• 无黄疸型钩体病 病程分两期,症状轻,可见于90%有症状的患者。

1. 流感样表现:发热、剧烈头痛、恶心、呕吐。肌痛是此病的一个重要特征,特别是腓肠肌、背部和腹部肌肉受累时。

2. 体检最多表现为发热伴结膜充血,有时可见皮疹。症状一周内消失,间隔1~3天后再次出现,伴随抗体产生。

3. 症状在第 2 期较轻，但是 15%的患者会进展为临床表现明显的无菌性脑膜炎。更多的患者表现为无症状的脑脊液淋巴细胞增多。也可出现虹膜炎、脉络膜视网膜炎和葡萄膜炎。症状通常在数日内消失，也可持续数周至数月。

• 黄疸型钩体病（Weil 综合征）病情严重，病死率达 5%～15%。

1. 开始症状较轻，4～9 天后病情加重，但此型并不分为两期。
2. 有黄疸、肝脾肿大、腹部触痛表现。
3. 可进展为伴随急性肾小管坏死的肾功能衰竭。
4. 可出现咳嗽、呼吸困难、胸痛、咯血。
5. 常有出血表现，如鼻出血、皮肤淤点淤斑和紫癜。
6. 横纹肌溶解、溶血、心肌炎、心包炎、充血性心力衰竭、休克、急性呼吸窘迫综合征、胰腺炎及多器官功能衰竭都可能出现。

• 实验室检查

1. 可有肾功能不全，尿沉渣异常，蛋白尿。
2. 血沉增快，白细胞明显增多和血小板减少。
3. 胆红素和碱性磷酸酶升高，转氨酶轻度升高。
4. 凝血酶原时间延长，肌酸磷酸激酶升高。
5. 弥漫性肺泡出血可致影像学上表现为斑片状病变。

诊断

• 血清学：疾控中心（CDC）可以做显微镜下凝集试验（MAT），指定实验室可以做 ELISA。

• 发病最初 10 天内血、脑脊液及发病 1 周后的尿中可分离培养出病原体。病原体培养通常在 2～4 周内呈阳性(范围在 1 周至 4 个月之间)。

• 鉴别诊断：登革热、疟疾、病毒性肝炎、汉坦病毒感染、立克次体病。

Rx 治疗

治疗应尽早进行。静脉注射青霉素 G(150 万单位，qid)、阿莫西林(1g，qid)、红霉素(500mg，qid)均有效。轻型病例可以口服多西环素(100mg，bid)或氨苄青霉素(500mg，qid)。

回归热

病因学　虱传回归热(LBRF)的病原体是回归热螺旋体，该病通过体虱在人与人之间传播。蜱传回归热(TBRF)是一种动物源性传染病，其病原包括多种包柔螺旋体，通过钝缘蜱属蜱的叮咬从啮齿动物传播到人。包柔螺旋体线性质粒上 vmp 基因的 DNA 重排导致表面抗原

表达变异，使螺旋体可以逃逸宿主的免疫应答。

流行病学 随着生活质量的提高，虱传回归热的发病率已经大大下降。蜱传回归热在全世界广泛分布，人的感染常常未被认识、未被报道。在美国，每年报道35例左右，多为西部的森林山区和居住在田野木屋和度假屋的居民。蜱的叮咬无痛、迅速(20～45分钟)。

临床表现 LBRF和TBRF的临床表现相似。

1. 平均潜伏期：7天(2～18天)。

2. 起病急，表现为高热、头痛、寒战、出汗、头晕、恶心、呕吐、肌痛、关节痛(有时很严重)；无关节炎表现。

3. 可出现心动过速、呼吸急促、脱水、巩膜黄染、皮肤淤点。结膜常受累，畏光也较常见。

4. 可以出现鼻出血、痰中带血、胃肠道和中枢神经系统出血。

5. 2～7天内症状进行性加重，然后出现危象，危象分为2期：

a. 寒战期：僵直、体温骤升、高代谢状态。

b. 潮红期：体温下降、大汗、有效循环血量下降。

6. 数日或数周后再次出现螺旋体血症和症状。LBRF复发1～2次，TBRF复发可达10次。每次回归发作，症状渐轻，无发热间歇期逐渐延长。

诊断 血液、骨髓和脑脊液中找到螺旋体即可确诊，暗视野显微镜下可见活动的螺旋体。外周血或去血红蛋白薄、厚涂片，经瑞氏染色、Geimsa染色、吖啶橙染色，可见病原体。危象发生前的高热期取血阳性率高。

Rx 治疗

单剂量多西环素(100mg)、红霉素(500mg)或氯霉素(500mg)对LBRF有效。TBRF的推荐疗程为7天。大于50%的TBRF患者在首次应用抗生素1～4小时内出现赫氏反应，在LBRF或者治疗开始时血循环中螺旋体浓度较高的病例，反应更严重。赫氏持续可达8小时，需密切监测生命体征。

预后 未治疗LBRF病死率高，治疗后LBRF病死率小于5%。通常TBRF病情较轻。

(武楠 译，魏来 校)

104 立克次体病

立克次体是一个严格在细胞内生长的革兰阴性球杆菌和短小杆菌

家族。哺乳动物是储存宿主，通过昆虫或蜱传播。除虱传斑疹伤寒外，人只是偶尔的宿主。

蜱及螨传斑点热

落基山斑点热(RMSF)

流行病学 其病原体为立氏立克次体，落基山斑点热是最严重的立克次体病。在美国，中南及东南各州最为流行。大多数病例发生在五至九月。在美国东部三分之二地区及加利福尼亚，它是由美国狗蜱、变异革蜱传播的；在美国西部是由安氏革蜱、落基山森林蜱传播的。在2001 年，落基山斑点热的发病率为 0.2/10 万。

发病机理 通过喂养 6 小时后蜱的唾液，立克次体即被接种，随着淋巴血液循环播散，定居在细胞内，从一个细胞传递至另一个细胞，使足够数量的相邻受感染内皮细胞聚集。立氏立克次体比其他的立克次体更具有侵袭性，可播散至血管平滑肌细胞，导致血管通透性增加。

临床表现 潜伏期平均 7 天(2～14 天)。前 3 天症状无特异性，包括发热、头痛、不适、肌痛、恶心、呕吐及厌食。到第 3 天，典型的斑点出现在手腕及脚踝，随之向四肢的其他部位及躯干延伸。皮损起初是苍白的，但由于血管损害，随后中心出现出血，皮损变成淤斑。最终在41%～59%患者中可出现这种淤斑，74%患者在第 6 天或 6 天后出现皮疹。第 5 天后，43%患者手掌及足底受累，但是 18%～64%患者根本不出现。在落基山斑点热，微循环，体循环及肺循环均受到损伤，导致水肿、低血容量、低蛋白血症、低血浆渗透压、肾前性氮质血症、低血压、非心源性肺水肿以及心脏受累后出现心律紊乱。肺部病变常是致死的主要因素，可见于全部病例的 17%，其中 12%具有严重的肺脏疾病。中枢神经系统损害是另一个重要的预后决定因素。脑炎可发展至木僵或谵妄、共济失调、昏迷、癫痫发作、颅神经麻痹、听力损害、严重眩晕、眼球震颤、构语障碍、失语症及其他的中枢神经系统体征。可出现脑膜脑炎，脑脊液检查细胞增多，单核细胞为主，蛋白浓度升高，葡萄糖浓度正常。可出现肾脏及肝脏损害，由于严重血管损害而致的出血是威胁生命的一个潜在因素。其他的实验室发现包括白细胞计数正常，未成熟的骨髓细胞增加，血浆中急性期反应蛋白如 C 反应蛋白水平增加、低钠血症、肌炎伴发肌酸激酶水平升高。

预后 如未治疗，患者通常在 8～15 天死亡；少见的暴发性病例可在 5 天内死亡。尽管应用有效的抗生素，病死率为 5%，多半因为延误诊断。

诊断 前 3 天内诊断困难，因为只有 3%患者具有典型的三联征，

即发热、皮疹及已知的蜱暴露史。出现皮疹时，应考虑该病诊断。在急性期，对皮损处皮肤活检标本进行免疫荧光或免疫酶染色的免疫组织学检查是唯一有用的诊断试验。最常用的血清学检查是间接免疫荧光抗体试验，通常在发病后7～10天出现阳性，滴度≥1∶64具有诊断意义。

℞ 治疗

对儿童及成人，可用强力霉素（100毫克，每日2次口服或静点），但不能应用于妊娠妇女及对该药过敏患者，对该类人群应予氯霉素（50～75mg/kg/日，口服，每日4次，应用7天）。后者治疗中应监测CBC。治疗应持续至体温恢复正常且已改善2～3天。

立克次体痘

流行病学 立克次体痘是一种由小蛛立克次体引起的，由鼠及它们的螨所传播的疾病。目前是一个少见的疾病，主要在纽约城人们对其有所认识。在北卡罗来那、弗吉尼亚、马利兰、阿里桑那、犹他州及俄亥俄，立克次体痘也有报道。

临床表现 螨叮咬部位形成丘疹，渐渐的中心形成水疱，变为一种无痛性黑色痂壳的焦痂，周围绕以红斑。焦痂引流部位淋巴结肿大。在10～17天的潜伏期后，不适、寒战、发热、头痛及肌痛标志疾病的发作。在发病后2～6天出现斑疹，随之进展至丘疹、水疱并结痂，愈合后不留瘢痕。一些患者会出现恶心、呕吐、腹痛、咳嗽、结膜炎或畏光。疾病在6～10天内缓解，为非致命性的。

℞ 治疗

治疗药物包括强力霉素（100毫克，每日2次，用1～5天），环丙沙星（750毫克，每日2次，用1～5天）或氯霉素（500毫克，每日4次，应用7～10天）。

蚤及虱传斑疹伤寒组立克次体病

地方性鼠型斑疹伤寒（蚤传）

流行病学 地方性鼠型斑疹伤寒是由莫氏立克次体引起的，鼠为储存宿主，由蚤传播。人可将满载立克次体的蚤粪抓入搔痒的叮咬破损处而感染；蚤之间互相叮咬传播立克次体少见。美国每年报道有不到100例的地方性鼠型斑疹伤寒，其中大多数发生在得克萨斯及加利

福尼亚南部。患者经常回忆不出有蚤叮咬史，但 40%患者有动物接触史，包括猫、负鼠、浣熊、臭鼬及鼠。

临床表现　潜伏期平均 11 天(8～16 天)。在突发寒战及发热之前 1～3 天，可有包括头痛、肌痛、关节痛、恶心及不适等前驱症状。疾病早期恶心、呕吐较常见。未治疗病例平均病程 12 天(9～18 天)。对 13%患者来说，皮疹是明显的临床表现(通常在症状出现后 4 天)；2 天后，其余患者中的一半会出现斑丘疹，躯干多于四肢，淤斑较少见，很少累及脸、手掌或足底。肺部表现常见，导致干咳，无痰。胸部 X 线检查时几乎四分之一患者有间质性肺炎、肺水肿及胸腔积液导致的肺部致密影。腹痛、意识模糊、木僵、癫痫发作、共济失调、昏迷及黄疸相对少见。实验室异常包括贫血、白细胞增多、血小板减少、低钠血症、低蛋白血症、转氨酶水平升高及肾前性氮质血症。疾病严重时需住重症监护病房，并发症包括需插管及机械通气的呼吸衰竭、呕血、脑出血及溶血。老年患者、具有基础疾病患者、应用磺胺药物治疗患者病情更严重。

诊断　应用免疫荧光法进行抗体检测，如血清抗体滴度 4 倍升高至滴度≥1∶64 或单次滴度≥1∶128，可确定诊断。另外可应用免疫组化学、皮肤活检或进行血中莫氏立克次体的 PCR 扩增确定诊断。

℞ 治疗

强力霉素(100 毫克，每日 2 次，用 7～15 天)或氯霉素(500 毫克，每日 4 次，应用 7～15 天)。

流行性斑疹伤寒(虱传)

流行病学　流行性斑疹伤寒由普氏立克次体引起，经人体虱传播。虱寄生衣物上和卫生条件差的环境，尤其常见于寒冷的气候、战争或自然灾害时期。美国散发的流行性斑疹伤寒病例是由飞行松鼠蚤传播的。虱在吸食患有流行性斑疹伤寒患者血时，该病原体进入体虱，被立克次体感染的寄生物的粪便可使另外的人感染。当搔抓时，病原体自动进入人体内。因为虱离开已死的宿主及高热患者，它们可有效地传播疾病。Brill-Zinsser 病是流行性斑疹伤寒急性期过后数年的复发，导致轻型斑疹伤寒，从而说明普氏立克次体在宿主体内保持休眠，当免疫力减退时疾病重新活化。

临床表现　在 1 周左右潜伏期后(7～14 天)，患者突发高热、衰弱、剧烈头痛、咳嗽、严重肌痛。第 5 天前后在躯干上部出现皮疹，并向除脸、手掌及足底以外的身体表面扩展。畏光、结膜充血、眼睛疼痛也是常见的。在严重病例可出现意识模糊及昏迷、皮肤坏死、肢端坏疽。

如未治疗，在7%～40%患者可为致死性的。患者可出现肾衰竭、多器官病变以及突出的神经系统表现。

诊断 在适宜的临床实验室，应用免疫荧光法进行抗体检测，如血清抗体滴度≥1：128，可确定诊断。

Rx 治疗

强力霉素(200毫克，每日1次，直到患者体温正常后24小时)。

恙虫病

为立克次体家族的成员之一，被归为单独的一属。其病原体为东方立克次体，在丛林环境中经螨虫幼虫或恙螨传播。感染发生在潮湿的季节。在亚洲、澳大利亚北部及太平洋岛流行。临床表现从轻度到致命。在恙螨叮咬处可出现焦痂，引流区域淋巴结病及斑丘疹。严重病例出现脑炎及间质性肺炎。通过血清学或PCR法可诊断恙虫病。强力霉素(100毫克，每日2次)或氯霉素(500毫克，每日4次)治疗7～15天是有效的。

埃立克体病及人粒细胞埃立克体病

埃立克体是小的细胞内细菌，革兰染色阴性，在胞浆空泡内形成集落叫做桑葚体。2种不同的埃立克体及人粒细胞埃立克体病导致人类感染(表104-1)。

人单核细胞埃立克体病(HME)

大多数HME病例发生在东南、中南及中部大西洋国家。多数患者是男性，平均年龄44岁。在8天的中位潜伏期后，患者出现发热、头痛、肌痛、不适。恶心、呕吐、腹泻、咳嗽、皮疹及意识模糊也可出现。疾病可以很严重：62%以上患者需住院治疗。并发症包括中毒性休克样综合征、呼吸窘迫、脑膜脑炎、暴发性感染及出血。白细胞减少、血小板减少及血清转氨酶水平升高是常见的。诊断通常基于临床表现，但也可在开始抗菌治疗前行PCR方法或回顾性免疫荧光法检测升高的抗体滴度。骨髓检查显示骨髓增生活跃，非干酪性肉芽肿可能是明显的。在外周血桑葚体是少见的。应用四环素(250～500毫克，6小时1次)或强力霉素(100毫克，每日2次)是有效药物，应在退热后继续用3～5天。

Ewingii 埃立克体病

Ewingii埃立克体病类似于HME，但相对较轻。大多数发生在免

表 104-1　三种人类埃立克体病的比较：HME、人微粒孢子虫病及 Ewingii 埃立克体病

变　　量	HME	人粒细胞埃立克体病	Ewingii 埃立克体病
病原体	查菲埃立克体	嗜巨噬细胞埃立克体	伊氏埃立克体
蜱媒介	美洲钝眼蜱，变异革蜱	肩突硬蜱，篦子硬蜱，太平洋硬蜱	美洲钝眼蜱
季节性	4～9 月	全年(高峰：5、6 及 7 月)	4～9 月
主要靶细胞	单核细胞	粒细胞	中性粒细胞
桑椹体	少见	常见	少见
间接免疫荧光所用抗原	查菲埃立克体	人粒细胞埃立克体	查菲埃立克体作为替代物
诊断滴度	四倍升高或单一滴度≥1∶128；可排除的阴性滴度为 1∶64	四倍升高；可排除的阴性滴度为 1∶80	无确定的标准
治疗选择	强力霉素	强力霉素	强力霉素
病死率	2%～3%	<1%	无报道

疫减退患者。治疗类似于 HME。

人粒细胞埃立克体病

大多数人粒细胞埃立克体病发生在美国东北部及中西部地区。在4～8 天潜伏期后，患者出现发热、肌痛、头痛、不适，即流感样症状。少数患者出现恶心、呕吐、腹泻、咳嗽或意识模糊。呼吸窘迫、中毒性休克样综合征、机会感染是令人担心的并发症。尽管病死率低下，但将近7%的患者需要重症监护。试验室检查可发现白细胞减少、血小板减少、血清转氨酶水平升高。骨髓检查正常或增生活跃，没有肉芽肿。当患者出现不典型的严重的莱姆病表现时，应考虑人粒细胞埃立克体病。在所有患者应考虑与博氏疏螺旋体(莱姆病的病原体)或田鼠巴贝虫的协同感染，因为这三种病原体均是肩突硬蜱作为媒介昆虫且具有相同的地理分布。20%～75%患者其外周血片可在中性粒细胞内显示桑葚体。抗菌治疗前行 PCR 检测或回顾性间接免疫荧光法检测抗体滴度升高可确定诊断。强力霉素(100 毫克，每日 2 次)是有效药物，大多数患者在 24～48 小时内退热。妊娠妇女可应用利福平治疗。

预防

预防措施包括在流行区避免蜱叮咬、使用保护性药物及驱蜱。在暴露后认真找蜱并迅速去除附着的蜱。

Q 热

病因学 Q 热的病原体是贝氏柯克斯体(贝氏立克次体)，是一种小的革兰阴性病原体。以两种抗原形式即Ⅰ相、Ⅱ相存在。Ⅰ相具有高传染性，存在于人体或动物，Ⅱ相是无致病力的。它可以形成孢子，使其可在恶劣的环境中长期生存。

流行病学 Q 热是人畜共患疾病，全世界发生。最主要的传染源是受感染的牛、绵羊、山羊，但猫、兔子、鸽子及狗也可以传播疾病。贝氏立克次体存在于受感染的雌性哺乳动物的子宫及乳腺。在妊娠时被重新激活，以高浓度存在于胎盘中。在分娩时，病原体以气溶胶形式播散，吸入后发生感染。屠宰场工人、兽医以及接触感染动物的人员为高危人群。暴露于受感染的新生动物或孕产物具有最高的风险。在分娩后，贝氏立克次体可在乳汁中排出数周至数月。母婴传播少见。在某些地区，摄入感染的牛奶是一个重要的传播途径，尽管实验室证据在这一点是矛盾的。

临床表现

- 急性 Q 热：潜伏期为 3～30 天，临床表现包括流感样症状、长期

发热、肺炎、肝炎、心包炎、心肌炎、脑膜脑炎及妊娠期感染。症状经常是非特异性的(如发热、乏力、头痛、寒战、出汗、恶心、呕吐、腹泻、咳嗽、偶有皮疹)。胸部 X 线检查常见多圆状模糊影,高度提示 Q 热肺炎。白细胞计数通常是正常的,但可出现血小板减少。在恢复期,可出现反应性血小板增多,导致深静脉血栓。

• 慢性 Q 热:慢性 Q 热并不常见,几乎都有心内膜炎,通常发生于原有心脏瓣膜疾病、免疫抑制或慢性肾衰竭患者。无发热或低热。在诊断前 1 年,患者就可以有非特异性症状。仅在 12%患者可见到瓣膜赘生物,其表现为瓣膜结节。肝脏和(或)脾脏肿大加上阳性的类风湿因子、血沉增快、C 反应蛋白水平升高和(或)γ 球蛋白水平升高提示诊断。尽管用 Shell-vial 技术可以分离贝氏立克次体,但因其高度的传染性,大多数实验室都未被允许进行分离。PCR 可用于从组织或活检标本中扩增立克次体,但血清学检查是最常用的诊断方法;间接免疫荧光法是常用方法,但也可应用补体结合和 ELISA 法。在慢性 Q 热,Ⅰ相抗原的抗体滴度远高于Ⅱ相抗原的抗体滴度;在急性感染则相反。通过抗体滴度四倍升高可诊断急性感染。IgG 抗体滴度≥1∶800,可诊断慢性感染。

Rx 治疗

急性 Q 热用强力霉素(100 毫克,每日 2 次,14 天)治疗。喹诺酮类也是有效药物。如妊娠妇女患 Q 热,应予三甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑直到妊娠结束。慢性 Q 热治疗应包括至少两种抗贝氏立克次体的药物。联用利福平(300 毫克,每日 1 次)及强力霉素(100 毫克,每日 2 次)或环丙沙星(750 毫克,每日 2 次)可成功治疗,但疗程尚未确定。治疗至少应持续 3 年,仅当Ⅰ相 IgA 及 IgG 抗体滴度分别≤1∶50 及≤1∶200 时,可停药。联用强力霉素(100 毫克,每日 2 次)及羟氯喹(600 毫克,每日 1 次)治疗 18 个月正在研究中。在体外,羟氯喹使得强力霉素杀灭贝氏立克次体。监测羟氯喹的水平并调整药物剂量,使其血浆浓度保持在 0.8-1.2μg/ml。

(马慧　译,魏来　校)

105 支原体感染

支原体是能独立生活的最小的微生物。它没有细胞壁,是仅由质膜包裹的原核生物。它们定居在呼吸道及泌尿生殖道粘膜表面。

支原体肺炎

流行病学 肺炎支原体可引起上、下呼吸道疾病，在5～20岁人群中发病率最高。通过吸入气溶胶而感染。5岁以下儿童通常仅表现为上呼吸道疾病，5岁以上儿童及成年人通常表现为支气管炎及肺炎。在患有镰刀细胞病的患者，由于其功能性无脾而病情严重。

临床表现 潜伏期长于其他的呼吸系统疾病，典型潜伏期为2～3周。患者通常先出现上呼吸道症状，然后出现发热、咽痛，明显的头痛及咳嗽。也可出现肌痛、关节痛及胃肠道症状。无痰或少量咳痰。如有痰，多为白痰，但也可出现淡红色痰。常有咽部充血。大疱性鼓膜炎(在鼓室膜上的水疱)是罕见的但典型的临床表现。体检时少有异常体征，不到20%患者可出现胸腔积液。肺外表现常提示肺炎支原体感染，尽管这些表现不常见，但在其他的呼吸系统疾病更少见。肺外表现包括多形性红斑、镰刀细胞病患者指(趾)坏死(归因于高滴度的冷凝集素)、心肌炎、心包炎、脑炎、小脑共济失调、急性感染性多神经炎、横断性脊髓炎、外周神经病、溶血性贫血、凝血病、关节炎(在低γ球蛋白血症患者)。

诊断 胸部X线检查显示网状结节状或间质性浸润，多见于下叶。大多数感染不能被确诊。因为支原体无细胞壁，故革兰染色时不显色。可以进行培养但非常困难。早期血清学检查为阴性，难以指导治疗(尽管当获得了急性期及恢复期血清时，进行回顾性调查可有所帮助)。冷凝集素为非特异性的，但是50%以上的支原体肺炎患者在最初的7～10天内可以出现。滴度≥1∶32有诊断意义。抗原检测已经出现但尚未广泛应用。

Rx 治疗

由肺炎支原体引起的上呼吸道感染不需要抗生素治疗。肺炎通常是自限性的，但有效的抗菌治疗可缩短病程，并减轻咳嗽而减少传播。一旦确诊，强力霉素(100毫克，每日2次)、大环内酯类(如克拉霉素500毫克，每日2次或阿奇霉素500毫克，每日1次)、氟喹诺酮类(如左氧氟沙星，500毫克，每日1次)是有效的药物，应使用14～21天。对社区获得性肺炎的经验治疗来说，建议单用氟喹诺酮类或大环内酯类联合头孢曲松(1克/天)，可以更好地覆盖肺炎链球菌及流感嗜血杆菌。

生殖道支原体

见第88章。

(马慧 译，魏来 校)

106 衣原体感染

感染人体的衣原体包括三种:沙眼衣原体、鹦鹉热衣原体及肺炎衣原体(从前的 TWAR)。衣原体是一类细胞内细菌,既有 DNA 又有 RNA,与革兰阴性菌相似,有细胞壁和核糖体。衣原体有一个复杂的繁殖周期,以两种形式存在。初体适合在细胞外生存,为感染体。它附着在靶细胞—通常为柱状或移行上皮细胞并进入细胞形成一个吞噬体。进入细胞 8 小时之内,初体形成网状体,从而适合细胞内生存和繁殖。在复制后,网状体缩合并形成初体,从细胞内释放出来,造成其他细胞或人的感染。

沙眼衣原体感染

生殖道感染

包括性病性淋巴肉芽肿,见第 88 章。

沙眼和成人包涵体性结膜炎

定义及病因学 沙眼是由沙眼衣原体血清型 A、B、Ba 及 C 导致的一种慢性结膜炎。成人包涵体性结膜炎是性传播的沙眼衣原体亚型(通常为 D～K 血清型)造成的一种急性眼部感染,见于接触感染的生殖道分泌物的成年人及她们分娩的新生儿。

流行病学 沙眼造成了全世界 2 千万例患者失明,主要流行区在北非、亚撒哈拉非洲、中东和部分亚洲地区。通过手、苍蝇、毛巾和其他污染物从眼到眼的传播,特别是在水资源有限的农村社区的幼小儿童间传播。

临床表现 沙眼和成人包涵体性结膜炎最初都存在以结膜的小淋巴滤泡为特征的结膜炎。沙眼通常隐匿地开始于 2 岁之前。再感染与持续感染是常见的。随着疾病的进展,出现炎性白细胞浸润及角膜表层血管形成(云翳形成)。角膜瘢痕最后使眼睑扭曲,造成内翻以致睫毛经常摩擦眼球。最终,角膜上皮形成溃疡,随之,瘢痕形成及失明。结膜杯状细胞、泪导管和泪腺的破坏造成了干眼综合征,因干燥导致角膜混浊及继发性细菌性角膜溃疡。成人包涵体性结膜炎是一个急性单侧性滤泡结膜炎伴有耳前淋巴结肿大。它经常与角膜炎症有关系,表现为稀疏的混浊、点状上皮糜烂及角膜表层血管形成。

诊断 如存在以下体征中的两项可以作出临床诊断:上睑结膜的淋巴滤泡、典型的结膜瘢痕、血管云翳或睑缘的滤泡。结膜涂片的

Giemsa 染色中有 10%～60%可发现细胞浆内衣原体包涵体。衣原体 PCR 或连接酶链反应更加敏感，当涂片或培养阴性时，经常能给出阳性结果。

Rx 治疗

公共健康控制措施包括对感染的社区中所有儿童大量应用四环素或红霉素软膏 21～60 天或间歇计划中结合睑内翻的矫正手术。包涵体性结膜炎对 3 周的口服四环素或红霉素治疗反应良好。对患者的所有性伙伴的同时治疗可预防再感染。如未治疗，可持续 6 周～2 年。

鹦鹉热

流行病学和发病机理 鹦鹉热是鹦鹉热衣原体造成的鸟和哺乳类的一种感染性疾病。大多数鸟类可以隐藏鹦鹉热衣原体，但鹦鹉类的鸟(如鹦鹉、长尾小鹦鹉)几乎常常感染。鹦鹉热可以被认为是宠物商店老板、家禽工人及有定期鸟类接触史的其他个体的职业病。感染源存在于感染的鸟的鼻腔分泌物、排泄物、组织和羽毛中，鹦鹉热主要是通过呼吸道感染给人类。鹦鹉热通过上呼吸道进入人体，经血液循环播散，定居于肺泡、脾和肝的网状内皮细胞。病理组织学检查显示巨噬细胞中含有典型的细胞浆内包涵体，肺泡腔内充满液体、红细胞及淋巴细胞。

临床表现 在 7～14 天或更长的潜伏期后，疾病的发作可以是渐进的或突发的寒战、发热，体温可升至 40.6℃。头痛明显，许多患者常常表现为干咳，无痰，但当疾病进展时可有少量的粘痰或血痰。广泛肺累及的患者可出现呼吸频率加快、伴有紫绀的呼吸困难。患者也主诉背部及颈部肌肉疼痛、肌肉僵硬和痉挛。昏睡、精神抑郁、焦虑不安、失眠及定向力障碍。有时患者在初诊时就已昏迷。可以出现胃肠道症状。体检趋向于比症状和 X 线表现轻，应提示此病。10%～70%患者可出现脾肿大。

诊断 具有肺炎和脾大患者应考虑鹦鹉热的诊断，通过血清学检查来确诊。

在急性期及恢复期血清标本中补体结合抗体滴度升高提示诊断。

Rx 治疗

四环素(2～4g/d，分四次服用)在鹦鹉热的治疗中常常有效，退热和症状减轻发生在 24～48 小时之内。治疗应持续 7～14 天以防止复发，也可应用红霉素治疗。

肺炎衣原体感染

流行病学　肺炎衣原体感染最常见于年轻的成年人，但终生均可发生。再感染常见。在许多成人群体中做血清学检测在全世界范围超过40%。肺炎衣原体流行发生在紧密的居住环境，如军营中。流行病学研究已经证实肺炎衣原体感染的血清学证据与动脉粥样硬化疾病有关。通过电镜检查、DNA杂交、免疫细胞化学和培养已经证实在动脉粥样硬化斑上有肺炎衣原体。假说认为肺炎衣原体的存在加速动脉粥样硬化，尤其在高胆固醇血症个体。

临床表现　肺炎衣原体感染的表现包括咽炎、鼻窦炎、支气管炎及肺炎。初期感染的临床表现比再感染严重。肺炎衣原体肺炎类似于支原体肺炎：患者先出现上呼吸道症状，发热、干咳，胸部听诊发现甚微。胸部X线片有小片状浸润。白细胞不高。年龄较大患者病情严重。

诊断　诊断是困难的。血清学检查无法可靠地将肺炎衣原体与沙眼衣原体或鹦鹉热衣原体区别开来。

Rx 治疗

建议应用红霉素或四环素(2g/d，用10～14天)。其他的大环内酯类(如阿奇霉素)或喹诺酮类(如左旋氟派酸)也有效。

(马慧 译，魏来 校)

107 疱疹病毒感染

单纯疱疹病毒(herpes simplex viruses，HSV)

病原学和发病机制　单纯疱疹病毒HSV-1和HSV-2是线性双链DNA病毒。两者同源性为50%。存在的唯一的型特异性区域，是区分这两种病毒的血清学试验方法的基础。粘膜或破损的皮肤表面接触HSV可以使病毒入侵并在表皮和真皮细胞内复制。HSV进入到感觉和运动神经元细胞，并被转运到神经节的神经元细胞内潜伏下来。受感染的细胞继续存活并进行正常的活动，同时病毒在细胞内保持受抑制的状态。当正常病毒基因重新表达，在粘膜表面可以检出病毒的存在，称为病毒复活。抗体介导的和细胞介导的免疫(包括型特异性免疫)在临床上都有重要的作用。

流行病学　HSV-1感染者较多，而且比HSV-2感染者年龄偏小。50岁以上的成人中超过90%都有HSV-1抗体。HSV-2的抗体在青

春期前很少能被检测出来，并且与性活动有关。在美国，大约20%的人有HSV-2抗体。HSV-2感染是HIV-1感染和传播的独立危险因素，可以从生殖器疱疹的破损部位分离出HIV-1。在初次感染HSV-1或HSV-2的第一年，从免疫正常或免疫缺陷病人的粘膜破损部位分离到病毒的几率分别为30%～50%和70%。长期感染的病人病毒检出率可以达到20%～30%。最容易通过与活动破损部位的接触而感染HSV，而且可以通过无症状的携带者而传播。未确诊的携带者，以及无症状的血清HSV-2阳性再激活的患者，促使HSV在全世界范围内流行。

临床疾病谱 初次感染的潜伏期为1～26天(平均6天)。感染的临床表现和病程取决于感染解剖部位、病毒类型以及宿主的年龄和免疫状态。总的来说，生殖器的HSV-2型感染比HSV-1型感染的复活率高1倍，复发率高8～10倍。相反，口唇部位HSV-1型感染的复发率比HSV-2型高。

口-面感染

• 初次感染：口龈炎和咽炎是首次感染HSV-1最常见的临床表现，儿童和年轻人常见。表现为发热，不适，肌痛、厌食，持续2周，皮损可以累及上颚、齿龈、舌、口唇、面部和咽后部和(或)扁桃弓。还可以出现渗出性咽炎。

• 复活：潜伏于三叉神经节的HSV复活和无症状唾液分泌病毒、口腔粘膜溃疡、唇红缘或面部疱疹性溃疡有关。患者在三叉神经根解压术及拔牙术后，平均3天发生口唇疱疹。

• 免疫缺陷宿主的感染：免疫缺陷的宿主(如：AIDS患者，化疗或免疫抑制早期的患者)可以出现病毒进入粘膜和皮肤后，引起脆性增加、坏死、出血，疼痛甚至不能进食饮水。

• 疱疹性湿疹：这是一种严重的口-面部HSV感染，可以有广泛的皮肤破损，偶尔可累及内脏，发展为异位性湿疹。

• 多形红斑：75%的多形红斑患者在发病前有HSV感染。HSV感染者可以出现多形红斑。

• 贝耳麻痹：贝耳麻痹与HSV和水痘-带状疱疹病毒(VZV)造成的面神经下颌支的弛缓性麻痹有关。抗病毒治疗和短期的糖皮质激素治疗有效。

生殖器感染

• 原发感染：原发HSV生殖器感染以发热、头痛、不适、肌痛为特征，表现为大面积双侧性外生殖器皮损(水疱，脓疱，或疼痛性红斑溃疡)，疼痛、瘙痒、排尿困难、阴道尿道分泌物、腹股沟淋巴结疼痛性肿大。和原发生殖器疱疹相比，先有HSV-1型感染的患者第一次患生殖

器疱疹，其系统症状较少。大约有15%的病人有其他临床综合征表现，如无菌性脑膜炎，宫颈炎，尿道炎。

• 复活：病毒复活感染通常为亚临床表现，或者引起生殖器破损，或有伴排尿困难的尿道炎。即使没有直肠性交史，先前的生殖道感染中病毒潜伏于破损的皮区，接着在肛周表皮细胞内复活。直肠炎可以引起肛门直肠疼痛，肛门直肠分泌物，里急后重和便秘。直肠粘膜远端10厘米处可见粘膜溃疡。

疱疹性甲沟炎 在手指感染HSV过程中，病人表现为手指突发的水肿、红斑、疼痛、出现水疱或脓疱破损，与其他化脓性细菌感染引起的破损不易区分。常有发热和淋巴结炎。

外伤性疱疹 由外伤引起的HSV感染可以发生在身体的任何部位，喉、耳、面和手部最常见。

眼疱疹 在美国眼部HSV感染是最常见的角膜性眼盲的原因。

• 角膜炎：突发疼痛、视力模糊、结膜水肿、结膜炎和特征性角膜树枝状损害。局部应用糖皮质激素会使症状加重，常见复发。

• 脉络膜视网膜炎：是播散性HSV感染的常见表现。

• 急性坏死性视网膜炎：HSV和VZV感染导致的一种少见但严重的疾病。

中枢和外周神经系统感染

• 脑炎：在美国，HSV感染引起的脑炎占散发性病毒性脑炎的10%-20%，其中95%都是HSV-1感染。发病率为每年2.3人/百万人。在初次感染HSV时可以患脑炎，也可以发生在那些原来血清学HSV-1检查阳性的病人中。病人表现为急性发热，局灶性神经系统的症状和体征(尤其是颞叶)。神经系统后遗症很常见，尤其是年龄>50岁的病人。在明确单纯疱疹性脑炎或其他诊断之前，应经验性使用抗病毒治疗。专家推荐直到CSF中病毒DNA水平降低或检测不到再停止静脉注射抗病毒药物。

• 无菌性脑膜炎：在3%～15%无菌性脑膜炎患者的CSF中HSV-DNA阳性，而且常被认为和原发生殖器HSV感染有关。这是一种急性自限性、没有后遗症的疾病，临床表现为头痛、发热、畏光。症状持续2～7天。脑脊液中淋巴细胞增加是特征性改变。HSV是复发性淋巴细胞性脑膜炎(Mollaret脑膜炎)最常见的病原体。

• 由HSV或VZV感染导致的自主神经系统功能受损最常影响骶区。常发生麻木、臀部和会阴部麻刺感、尿潴留，以及阳痿。症状在数天到数周内逐渐缓解。感觉减退或下肢无力可以发展甚至持续数月。在HSV感染后极罕见的可有横贯性脊髓炎或格-巴二氏综合征。

内脏感染

• 多器官受累是由病毒血症引起的。

• 食管炎：HSV引起的食管炎典型表现为吞咽痛，吞咽困难，胸骨后疼痛以及体重下降。在食管远端经常发生溃疡。由内窥镜取材所获得的细胞学检查和分泌物培养可以有助于与其他病原体引起的食管炎相区别(如念珠菌性食管炎)。

• 肺炎：局限性坏死性肺炎很少见，主要见于严重免疫缺陷病人的疱疹性气管支气管炎扩散至肺实质引起。病毒可以从其他部位通过血行播散引起双侧间质性肺炎。在免疫缺陷病人中死亡率可达80%。

新生儿感染　单纯疱疹性内脏和(或)中枢神经系统感染在年龄小于6周的新生儿中非常常见。如无有效治疗死亡率为65%，但是经过静脉注射阿昔洛韦死亡率降为25%。只有不到10%的中枢神经系统感染的新生儿可以恢复正常。感染多发生于围产期，在分娩时接触受感染的生殖道分泌物所致。超过2/3的新生儿疱疹病毒感染是由HSV-2型引起。近期感染HSV的产妇，其新生儿疱疹感染率比其他新生儿高10倍。

诊断

• Tzanck涂片：从破损部位基底层获得碎屑涂片进行的瑞氏、吉姆萨染色或普鲁士蓝染色可以显示HSV或VZV感染时特征性多核巨细胞或疱疹病毒性核内包含体。许多临床医生对这种技术并不熟练。

• 培养：在接种后48～96小时可以看到阳性结果。振荡增菌培养后染色检测HSV抗原可以将鉴定时间缩短到小于24小时。

• HSV DNA的PCR检测：这种方法比对从粘膜部位取材或对CSF进行培养来检测HSV敏感。它的敏感性取决于取材部位(水疱处高于溃疡处)，原发还是复发(原发高于复发)及宿主的免疫状态(免疫缺陷宿主高于免疫功能正常宿主)。CSF中进行PCR检测病毒DNA是早期诊断HSV脑炎的最敏感的非侵入性方法。在脑组织活检中检测HSV抗原、DNA或复制子也比较敏感，而且并发症少。

• 血清学分析可以诊断HSV-1或HSV-2携带者。

Rx 治疗

表107-1列出了HSV感染的抗病毒药物治疗方法。以阿昔洛韦为代表的同类药物是作为胸苷激酶的底物起作用的。这些药物在感染的细胞内被选择性磷酸化成为单磷酸盐。细胞内酶将单磷酸盐转化为三磷酸盐，并整合到病毒DNA，抑制病毒DNA多聚酶。HSV阿昔洛韦耐药株现在已经分离成功。几乎所有的耐药株都存在于免疫

表 107-1 HSV 感染的抗病毒治疗

Ⅰ. 皮肤粘膜 HSV 感染

A. 免疫抑制患者感染

1. 急性症状性第一次或复发感染：静脉阿昔洛韦(5mg/kg，每 8 小时一次)或口服阿昔洛韦(400mg，每日 4 次)，泛昔洛韦(500mg，每日 3 次)，或伐昔洛韦(500mg，每日 2 次)，治疗时间 7～14 天
2. 抑制复活：在移植后 30 天内为防治复活，使用静脉阿昔洛韦(5mg/kg，每 8 小时 1 次)或口服伐昔洛韦(500mg，每日 2 次)或阿昔洛韦(400-800mg，每日 3-5 次)。长期 HSV 抑制复活治疗适用于那些持续性免疫抑制的病人。在骨髓移植或肾移植时，口服伐昔洛韦(2g/天)可以有效预防巨细胞病毒感染。在 HIV 阳性的患者中口服伐昔洛韦(4g/天)可以防止血栓性血小板减少性紫癜发生。HIV 感染的病人，口服泛昔洛韦(500mg，每日 2 次)可以有效地降低 HSV-1 和 HSV-2 感染后的临床或亚临床复活

B. 生殖器疱疹：

1. 第一次发作：口服阿昔洛韦(200mg，每天 5 次或 400mg，每天 3 次)；口服伐昔洛韦(1g，每天 2 次)或泛昔洛韦(25mg，每天 3 次)，疗程 10～14 天有效。对于严重病例或有神经系统并发症如无菌性脑膜炎的患者，给予静脉阿昔洛韦(5mg/kg，每 8 小时一次，疗程 5 天)
2. 有症状的复发性生殖器疱疹：口服阿昔洛韦(200mg/次，每天 5 次，疗程 5 天，或 800mg，每天 3 次，疗程 2 天)，或伐昔洛韦(500mg，每天 2 次，疗程 3 或 5 天)，或泛昔洛韦(125mg，每天 2 次，疗程 5 天)，能有效缩短皮损的持续时间
3. 预防生殖器疱疹的复发：口服阿昔洛韦(200mg 一个的胶囊，400mg/次，每天 2 次或 800mg/次，每天 1 次)，口服泛昔洛韦(250mg，每天 2 次)，或口服伐昔洛韦(500mg 或 1g，每天 1 次或 500mg，每天 2 次)，能预防症状性复发。每年<9 次复发次数的病人可以应用伐昔洛韦(500mg，每天口服)；每年>9 次复发次数的病人给予伐昔洛韦(1g，每天口服或 500mg，每天 2 次口服)

续表

C. 口唇 HSV 感染

1. 首次发作：临床常用口服阿昔洛韦(200mg)，每天 4～5 次。口服泛昔洛韦(250mg/次，每天 2 次)或伐昔洛韦(1g，每天 2 次)

2. 复发：口服伐昔洛韦(1g，每天 2 次，疗程 1 天或 500mg，每天 2 次，疗程 3 天)可以有效减轻疼痛并加快愈合。外用喷昔洛韦霜(每天 6 次)能加快口唇 HSV 感染的皮损愈合。外用阿昔洛韦霜也可以加快愈合

3. 抑制口唇 HSV 的复发：在接触前和接触过程中(通常 5～10 天)口服阿昔洛韦(400mg，每天 2 次)，能预防和强烈日晒相关的口唇 HSV 感染的复发

D. 疱疹性甲沟炎：口服阿昔洛韦(200mg)，每天 5 次，疗程 7～10 天

E. HSV 直肠炎：口服阿昔洛韦(400mg，每天 5 次)能缩短感染的病程。对于免疫抑制病人或有严重感染的病人，使用静脉阿昔洛韦(5mg/kg，每 8 小时 1 次)有效

F. 眼 HSV 感染：急性角膜炎时，外用三氟胸苷、阿糖腺苷，阿昔洛韦，喷西洛韦和干扰素都有效。清创术很有必要，但是局部应用激素会使疾病恶化

Ⅱ. 中枢神经系统 HSV 感染：

A. HSV 脑炎：静脉阿昔洛韦(10mg/kg，每 8 小时 1 次；30mg/kg/天)应用至少 10 天

B. HSV 无菌性脑膜炎：没有系统性抗病毒治疗方法的研究。可以使用静脉阿昔洛韦(15～30mg/kg/天)

C. 自主神经神经根病：无相关研究。大多数的研究者推荐使用静脉阿昔洛韦

续表

Ⅲ. 新生儿 HSV 感染

口服阿昔洛韦(60mg/kg/天,每天3次)。推荐疗程21天。应该进行复发的监护,一些研究者推荐使用口服阿昔洛韦3～4个月

Ⅳ. 内脏 HSV 感染

A. HSV 食管炎:静脉阿昔洛韦(15mg/kg/天)。对于轻度免疫抑制的患者,口服伐昔洛韦或泛昔洛韦也有效

B. HSV 肺炎:无严格控制的研究。可考虑使用静脉阿昔洛韦(15mg/kg/天)

Ⅴ. 播散性 HSV 感染

无严格控制的研究,但是可以试用静脉阿昔洛韦。没有明确的证据表明这种治疗可以降低死亡率

Ⅵ. HSV 相关的多形性红斑:

Ⅶ. 手术预防:

几种外科治疗手段(例如激光复平术,三叉神经减压术,腰间盘手术)都和 HSV 复发有关。给予静脉或口服阿昔洛韦(800mg,每日2次),或口服伐昔洛韦(500mg,每日2次),或泛昔洛韦(250mg,每日2次)可以有效减少复发。治疗应该在手术前48小时开始,并且持续3～7天

Ⅷ. 阿昔洛韦耐药的 HSV 感染

静脉膦甲酸(40mg/kg,每8小时一次)直到皮损愈合。最佳疗程以及对皮损持续抑制的有效性不明。一些患者皮肤外用三氟胸苷或5%的阿昔洛韦凝胶可能有效

缺陷病人的体内，而且 HSV-2 型耐药多于 HSV-1 型。这些耐药株很少见，但是如果应用足量阿昔洛韦，HSV 仍然持续存在，应高度怀疑耐药株出现。

• 阿昔洛韦：阿昔洛韦可以静脉注射，口服或局部给药。静脉用阿昔洛韦的主要副作用是一过性肾功能不全，这是因为药物在肾实质中结晶。因此给药时间应大于 1 小时，并且患者不脱水。因为脑脊液中阿昔洛韦的浓度只有血清浓度的 30%～50%，所以阿昔洛韦治疗中枢神经系统感染的剂量为治疗皮肤粘膜感染剂量的两倍，甚至在新生儿感染中应用的剂量更高。

• 伐昔洛韦：是阿昔洛韦的 L-缬氨酰酯，在口服后可以被肠道或肝脏水解转化成阿昔洛韦，以保证更高的生物利用度和血液水平，而且比阿昔洛韦应用次数少。有报道接受高剂量(8g/天)治疗的免疫缺陷病人可以患血栓性血小板减少性紫癜。

• 泛昔洛韦：这种药物的生物利用度更高，一天 2 次用药。

预防 使用避孕套，尤其是在无症状排毒期，可以减少 HSV 传播的可能性。

水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus，VZV)

VZV 可以引起两种不同的表现：原发感染（水痘）和复活感染（带状疱疹）。原发感染通过呼吸道传播。病毒复制并引起病毒血症，表现为播散性皮肤水疱，然后潜伏于神经节的背侧根处。

水痘

• VZV 仅能对人致病。水痘传染性强，易感者接触后发病率达 90%。在易感同胞内感染发病率可达 70%～90%。在有效疫苗应用前，一半以上的病例是 5～9 岁的儿童，但是现在水痘的流行病学特征已经改变了。

• 潜伏期为 10～21 天，但是大多数病人在 14～17 天发病。病人在出现皮疹前 48 小时就有传染性，直到所有的水疱结痂。

• 病人表现为发热、皮疹和不适。在免疫力正常的病人中，水痘为一种良性疾病，持续 3～5 天。皮肤损害在疾病的不同阶段表现为斑丘疹、水疱和结痂。大多数皮损较小，有直径 5～10mm 的红斑基底。之后在 2～4 天内分批出现。皮损也可见于咽部或阴道的粘膜内。严重程度因人而异，但是年长儿表现更为严重。

• 免疫缺陷病人（如白血病病人）皮损更为严重（经常可见出血性基底），愈合时间长。这些病人较免疫力正常的病人更容易有内脏并发症，如果没有接受治疗，死亡率可达 15%。

并发症

• 细菌重叠感染是由化脓性链球菌或金黄色葡萄球菌引起。坏死性筋膜炎与水痘有关。

• 在儿童中，中枢神经系统是VAV感染皮肤外受累最常见的部位。通常在出疹后21天出现急性小脑性共济失调和脑膜刺激征，但是是一种良性过程。CSF中淋巴细胞和蛋白水平升高。还可以并发无菌性脑膜炎，脑炎，横贯性脊髓炎，格-巴二氏综合征或雷耶(氏)综合征(要求避免给儿童应用阿司匹林治疗)。除了支持治疗没有特殊治疗。

• 肺炎是水痘最常见的严重并发症，成人比儿童常见，发病率达20%。水痘发病后3～5天出现呼吸急促、咳嗽、呼吸困难和发热等症状。常有发绀、胸膜炎性胸痛和咯血。X线检查显示本病有结节性浸润和间质性肺炎。

• 围产期水痘的死亡率高。当母亲在分娩前5天或分娩后48小时患水痘，胎儿死亡率高。先天性水痘极少见。

带状疱疹 带状疱疹由潜伏在背侧神经节的VZV重新复活引起。

• 60岁以上的病人发病率高。

• 通常为某一神经支配区内皮肤表面单侧水疱样皮疹，伴有严重的疼痛。T_3到L_3支配的皮肤最易受累。在出现皮疹之前48～72小时有局部皮肤疼痛。整个病程约7～10天，但是皮肤完全恢复正常需要2～4周。

并发症

• 眼部带状疱疹：眼部带状疱疹分布于三叉神经分支区域，如果不治疗可以导致失明。

• 亨特综合征(耳部带状疱疹)：是以外耳道小囊疱的疼痛，舌前2/3失去味觉和同侧面瘫为特征表现。

• 带状疱疹后神经痛(PHN)：是一种带状疱疹的并发症，当皮损消退后仍有疼痛且持续数月。50岁以上至少50%的病人有不同程度的这种并发症。

• 病人无症状时脑脊液检查异常是很常见的。也可以发生有症状的脑膜脑炎。

• 免疫缺陷病人-尤其是那些患何杰金(氏)病和非何杰金(氏)淋巴瘤的病人，患严重和进行性带状疱疹的风险最大。40%的这类患者皮损泛发。这些病人中患内脏和其他并发症的几率高5%～10%。接受骨髓移植的病人也容易受VZV感染，而且45%的病人有播散性皮肤或内脏损害(肺炎，脑膜脑炎，肝炎)，死亡率达10%。PHN，瘢痕形

成，细菌重叠感染在移植后9个月内特别常见。伴有移植物抗宿主反应的病人播散率和死亡率增高。

诊断

• 在组织培养细胞系中分离出VZV，通过PCR检测到VZV DNA或直接对病损的基底细胞涂片进行免疫荧光染色。

• 血清抗体由阴性转变为阳性或康复期血清抗体滴度比急性期升高四倍或以上。荧光膜抗原抗体试验(FAMA)、免疫吸附血凝试验、酶联免疫吸附试验(ELISA)是最常使用的诊断技术。

治疗

水痘

1. 青少年和成人：发病24小时以内，给予阿昔洛韦，800mg，每天5次，5～7天。

2. 儿童：阿昔洛韦，20mg/kg，6小时1次(如果在疾病早期就开始使用会有效)。

3. 良好的卫生习惯，皮肤护理，止痒药物对于缓解症状和预防皮损的细菌重叠感染非常重要。

• 带状疱疹：应用抗病毒治疗皮损会迅速愈合。阿昔洛韦，800mg，每天5次，用7～10天。泛西洛韦：500mg，每天3次，用7天(一个研究显示应用这种药物可以使PHN更快缓解，速度加快2倍)；或伐昔洛韦，1g，每天3次，用5～7天。

• 免疫缺陷病人：对于水痘和带状疱疹的病人静脉应用阿昔洛韦(10～12.5mg/kg，每8小时1次，用7天)。尽管这种方法并不能加快愈合的速度和减轻皮损的疼痛，但可以减少并发症的发生。

• 肺炎：这种并发症除了抗病毒治疗还需要通气支持辅助呼吸。

• 眼部带状疱疹：除了抗病毒治疗，需要向眼科医生咨询。

• PHN：加巴喷丁，阿米替林，利多卡因贴片和氟奋乃静可以减轻疼痛，可以和常规的止痛药物一起使用。泼尼松(带状疱疹的第一周给予60mg/天，在21天内逐渐减量，同时应用抗病毒治疗)可以加快改善生活质量，包括恢复正常活动。这种治疗只适用于目前那些有中等或严重疼痛的健康成人患者。

预防

• 疫苗：对1～12岁所有儿童推荐使用一次减毒活疫苗。VZV血清阴性的成人应该注射2次疫苗。

• VZ免疫球蛋白：见表107-2。

表 107-2　水痘-带状疱疹免疫球蛋白(VZIg)的使用推荐方案

暴露标准
1. 暴露于水痘或带状疱疹患者
a. 家庭:在同一房间内居住
b. 玩伴:面对面接触
c. 医院
水痘:相同的 2-4 人的房间或者在一个大病房里的相邻的床之间,与感染的同事或病人有面对面的接触,被认为有传染性的人拜访
d. 新生婴儿:在分娩前≤5 内或在分娩后≤48 小时患水痘的母亲的新生儿;如果母亲患带状疱疹不使用 VZIg
2. 病人一旦在接触后,96 小时内应尽可能接受 VZIg 注射
候选者(有明显接触史)包括:
1. 没有水痘病史或进行水痘免疫接种的免疫缺陷的易感儿童
2. 易感的孕妇
3. 在分娩前 5 天内或分娩后 48h 内患水痘的母亲的新生儿
4. 住院的早产儿(妊娠≥28 周),其母亲缺乏可靠的水痘史,或者缺乏血清学证据
5. 住院的早产儿(妊娠≤28 周或≤1000g 出生体重),不管母亲有没有水痘史或带状疱疹病毒血清学证据

• 抗病毒治疗:可以给那些不适于接种疫苗的高危人群或直接接触后超过 96 小时的人进行预防应用。治疗在接触后 7 天开始,尽管这种治疗不能预防疾病的发生,但是可以减轻疾病的严重程度。

人疱疹病毒(human herpesvirus,HHV)-6,7,8

• HHV-6 可以引起幼儿急疹,这是一种儿童常见的热性疾病,伴出疹,也是婴儿期无疹性热性癫痫发作的主要原因。年长的病人可以出现感染性单核细胞增多症或脑炎。免疫缺陷的病人可以出现播散性疾病或肺炎。80%以上的成人血清 HHV-6 抗体阳性。这种病毒曾引起接受移植的人体内移植物的功能障碍,也参与到多发性硬化症的发病机制中。

• HHV-7 在健康成人的唾液中可以分离出来,还没有证明与人类疾病有关。

• HHV-8 与 AIDS 病人的卡波西肉瘤、体腔淋巴瘤以及多中心的

卡斯尔曼病有关。病毒通过性传播，也可以通过唾液，器官移植，静脉药物注射途径传播。只有在免疫缺陷之后发展为肿瘤性疾病。

（吕飒 译，魏来 校）

108 巨细胞病毒和 Epstein-Barr 病毒感染

巨细胞病毒

病因学 巨细胞病毒是一种疱疹病毒，因其可以使感染细胞的体积较周围的细胞大 2～4 倍而得名。这些“巨细胞”常常包含一个呈离心性分布的包涵体，包涵体周围有一透明圈，状如牛眼。

流行病学 CMV 在全世界均有分布，美国约有 1%新生儿感染 CMV。病毒可存在于奶汁、唾液、粪便和尿中，但只有长时间或者反复性的接触才会导致病毒传播。在青少年和成年人中，CMV 常通过性接触传播，而目前已经证实精液和子宫分泌物中含有 CMV。CMV 感染后，可能处于潜伏状态并终生携带。但是，当机体的 T 淋巴细胞介导的免疫应答功能受到抑制时（如器官移植后或者 HIV 感染后），潜伏的 CMV 就会被激活。

发病机制 首次感染 CMV 会导致强烈的 T 淋巴细胞反应，外周血会出现不典型的淋巴细胞，这些细胞主要是被激活的 $CD8^+$ T 淋巴细胞。潜伏感染的病毒可能存在于多种细胞中或不同的组织中。在免疫抑制的情况下（如器官移植后或者使用某些免疫抑制剂后，如抗胸腺细胞球蛋白），病毒抗原的慢性刺激可以促进 CMV 的激活。CMV 感染可以造成 T 细胞的低反应性，从而增加机会感染发生的风险。

临床特征 *先天性 CMV 感染* 在母亲妊娠期感染的胎儿，约 5%会发生巨细胞包涵体病。患儿常出现皮肤淤点、肝脾肿大和黄疸。其他可能出现的症状包括：伴或不伴有大脑钙化的小头畸形、宫内发育迟缓、早熟和脉络膜视网膜炎。实验室检查有肝功能异常、血小板减少、溶血和脑脊液蛋白水平增高。严重感染的婴儿预后差，死亡率约 20%～30%，即使是存活下来的患儿以后也常有智力和听力障碍。

围产期 CMV 感染 新生儿可因母乳喂养或接触感染的母体分泌物而在围产期感染 CMV。大部分围产期感染患儿没有症状，但是可以发生间质性肺炎和其他一些机会性感染，尤其是早产儿。

CMV 单核细胞增多症 在正常宿主中，嗜异性抗体阴性的单核细胞增多症是最常见的 CMV 感染综合征。潜伏期从 20～60 天不等，疾病常持续 2～6 周。主要症状为发热、极度疲乏和不适、肌痛、头痛和脾肿大；但是咽炎和颈部淋巴结病比较少见。实验室检查异常包括外

周血淋巴细胞相对增多，异型淋巴细胞超过10%；还可有显著的血清转氨酶和碱性磷酸酶升高以及免疫学异常(如：存在冷凝球蛋白和冷凝素)。虽然病毒感染后的虚弱可持续数月，但大多数病人可获得完全恢复。尿液、生殖道和(或)唾液腺常可持续分泌 CMV 达数月或数年之久。

免疫功能抑制者的 CMV 感染 CMV 感染的免疫抑制患者常出现发热、不适、厌食、疲劳、盗汗、关节痛或者肌痛。呼吸急促、缺氧和干咳常提示呼吸系统受累。CMV 可导致局限性或广泛性胃肠疾病，在消化道不同部位的溃疡均可以导致消化道出血或穿孔。CMV 感染还常导致肝炎的发生。CMV 感染有时还可导致免疫抑制患者发生中枢神经系统疾病，在 HIV 感染患者更常见，常包括两种临床类型：一种为可以引起痴呆的脑炎；另一种是以颅神经受损、定向力障碍和嗜睡为主要表现的脑室脑炎。亚急性进行性多神经根病也有报道。CMV 视网膜炎可以导致失明。早期病变起自小的白色颗粒状视网膜坏死，随后可以出现出血、血管鞘形成和视网膜水肿。致命的感染常常与持续性病毒血症和多器官受累有关，尸检常可以见到广泛性肾上腺坏死。

1. 器官移植受者：CMV 感染是器官移植者最常见和最重要的病毒性感染，它是导致移植物排斥或死亡的独立危险因素。移植后1～4月的感染风险最高，但是视网膜炎可能会在更晚的时候出现。原发性 CMV 感染更容易导致病毒负荷高的严重疾病。另外，血清阳性的移植受体还可以被源于移植供体的新 CMV 病毒株再感染。尽管病毒的复发感染很常见，但临床上不如原发感染那么重要。移植器官是移植后 CMV 感染的易感器官；例如，肺移植后常发生 CMV 肺炎。15%～20%的骨髓移植受体会发生 CMV 肺炎，移植后5～13周时最易感染，病死率为84%～88%.

2. HIV 感染患者：当外周血 CD4+细胞计数低于50～100/μl时，CMV 是 HIV 感染病人的重要病原体，常可以引起视网膜炎、结肠炎和播散性疾病。

诊断

• 单层人成纤维细胞培养病毒：一种过夜组织培养方法包括离心和用一种抗早期 CMV 抗原的单克隆抗体的免疫组化方法，可以快速从培养组织中获得检测结果。

• 在外周血白细胞中检测 CMV 抗原(pp65)或在血、脑脊液和组织中检测 CMV DNA(例如：PCR 法检测)：这些方法可以比培养提前数天获得阳性结果，使得早期的干涉和治疗成为可能。

• 血清学诊断：初次感染后四周内可能检测不到抗体滴度的升高，而滴度常在感染后数年内仍保持很高。检测 CMV 特异性 IgM 可能对

进行 CMV 感染的诊断有用。

℞ 治疗

条件允许时，应尽量用 CMV 血清学阴性的供体器官移植给 CMV 血清学阴性的受体。目前可以采取如下一些抗病毒方法：

• 更昔洛韦(或者缬更昔洛韦——更昔洛韦口服剂)治疗 HIV 患者的 CMV 视网膜炎和结肠炎的有效率为 70%～90%。常用更昔洛韦注射治疗(5mg/kg 静脉注射，一天两次)或用缬更昔洛韦口服治疗(900mg 口服，每天一次)，连续使用 14～21 天。骨髓移植受体发生的 CMV 肺炎应联合更昔洛韦和 CMV 免疫球蛋白进行治疗，联合治疗的临床有效率为 50%～70%。中性粒细胞减少是更昔洛韦治疗的副反应，可给予集落刺激因子治疗。除了接受抗病毒治疗后 CD4＋细胞计数持续上升(6 个月以上)达＞100～150/μl 的 AIDS 患者外，患者常需要进行长期的维持治疗(更昔洛韦 5mg/kg 静脉注射，一天两次，或缬更昔洛韦 900mg 口服，每天一次)。高危的移植受体(移植前 CMV 血清学阳性或移植后组织培养阳性)可以预防性服用更昔洛韦。

• 磷甲酸钠治疗 CMV 感染效果较好，但是它通常只在更昔洛韦治疗失败或者耐受时使用，主要是因为它的毒性反应较多，包括：肾功能受损、低镁血症、低钾血症、低钙血症和感觉异常。使用磷甲酸钠时需要使用输液泵并给予严密的临床监测。常在 2 周的诱导治疗后(60mg/kg，每 8 小时一次或 90mg/kg，每 12 小时一次)，采用 90～120mg/kg，每天一次的维持治疗方案。

• 更昔洛韦还可以通过一种缝入眼镜的更昔洛韦缓释小球进行给药，但是这种眼内装置只能在局部发挥作用，并不能控制对侧眼部疾病和播散性疾病。

• 西道法韦是一种核苷类似物，它的细胞内半衰期比较长。可先用每周 5mg/kg，共两周诱导治疗，然后再用每两周 3～5mg/kg 维持治疗。西道法韦可以引起严重的肾毒性，机理为剂量依赖性近端小管细胞的损伤；盐水水化和丙磺舒的治疗在一定程度上能够改善这种副作用。

EPSTEIN-BARR 病毒(EBV)

流行病学 EB 病毒属疱疹病毒属，成年人的感染率超过 90%。传染性单核细胞增多症(IM)是一个年轻人高发的疾病，在卫生条件较好的地区更容易出现；而在社会经济水平较低、卫生状况较差的地区，EBV 主要感染年龄较小的儿童。EBV 主要通过接触口腔分泌物传播

（如接吻时候通过唾液传播），90%以上的无症状而血清学阳性的人口咽部可以检测到病毒。

发病机制 EBV 感染口咽部上皮细胞、唾液腺和扁桃体隐窝中的 B 细胞。病毒还能通过血液传播扩散。IM 的发病过程为 T 细胞增殖活化（主要是 $CD8^{+}$ T 细胞克隆扩增）和 B 细胞多克隆活化，而记忆 B 细胞是 EBV 在体内储存的场所。细胞免疫在控制 EBV 的作用中比体液免疫重要，如果 T 细胞免疫功能受到抑制，被感染的 B 细胞就会开始增殖——这是向肿瘤转化的一个步骤。

临床特征

Ⅰ. 婴儿或幼儿感染：大多数没有症状或轻度咽炎。

Ⅱ. 青年人和成人感染：IM，潜伏期为 4～6 周

A. 前驱症状有疲乏、全身不适和肌痛，可能持续 1～2 周直至发热。

B. 整个病程可能持续 2～4 周，主要的症状为发热、咽痛和淋巴结肿大，尤其是颈后淋巴结肿大。其他症状包括头痛、腹痛、恶心或呕吐。常见的体征包括咽炎和渗出性扁桃体炎（类似于链球菌性咽炎）、脾肿大（常在第 2～3 周出现）、肝肿大、皮疹、眼眶周围水肿、上颚粘膜疹和黄疸。很多病人使用氨苄青霉素后会出现斑疹，但不属于青霉素过敏反应。患者还可能出现结节性红斑或多形性红斑。

C. 全身不适和注意力不集中可持续数月。

D. 实验室检查：淋巴细胞增多出现在病程的第 2～3 周，异型淋巴细胞可超过 10%（细胞增大，胞浆丰富，有空泡）。异型淋巴细胞主要是 $CD8^{+}$ T 细胞。病人还常常出现中性粒细胞减少症、血小板减少症和肝功能异常。

E. 并发症

1. CNS：在 IM 的头两周，脑膜炎和脑炎是常见的并发症。病人表现为：头痛、脑膜刺激征、小脑共济失调、急性偏瘫和精神病。脑脊液检查可见淋巴细胞。多数病人能痊愈而不遗留任何后遗症。

2. 自身免疫性溶贫（Coombs 实验阳性，针对红细胞表面 I 抗原的冷凝集试验阳性）可以持续 1～2 个月。部分病人可出现一些严重的疾病（红细胞发育不良、严重的粒细胞减少或全血细胞减少，或者噬血细胞综合征）。

3. 脾破裂男性多于女性，临床表现为腹痛、牵涉性肩痛及血流动力学的改变。

4. 可能会因为淋巴组织过度增生而出现上呼吸道梗阻。

5. 其他一些罕见的并发症包括肝炎、心肌炎、心包炎、肺炎、间质性肾炎和脉管炎。

Ⅲ. 免疫缺陷的病人(例如:移植受者和接受免疫抑制治疗的患者)可出现 EBV 感染相关性淋巴细胞增生性疾病。EBV 感染的 B 细胞增殖并浸润淋巴结和其他器官;此外还可出现 B 细胞超常增生或者淋巴瘤。患者常有发热、淋巴结病或者消化道症状。

Ⅳ. HIV 感染者舌头上可出现凸起的白色皮损,为口腔毛状白斑。

Ⅴ. EBV 感染还和几种恶性肿瘤有关,包括:Burkitt 淋巴瘤、退行性鼻咽癌、霍奇金病(特别是混合细胞型)和 CNS 淋巴瘤(尤其是感染 HIV 的病人)。

诊断 EBV 感染疾病的血清学特征总结见表 108-1。

表 108-1 EBV 相关疾病的血清学特征

	检验结果					
		抗 VCA		抗 EA		
相关疾病	嗜异性	IgM	IgG	EA-D	EA-R	抗 EBNA
急性感染性单核细胞增多症	+	+	++	+	−	−
恢复期	±	−	+	−	±	+
拌免疫缺陷再活化	−	−	++	+	+	±
Burkitt 淋巴瘤	−	−	+++	±	++	+
鼻咽癌	−	−	+++	++	±	+

VCA,病毒壳蛋白抗原;EA,早期抗原;EA-D 抗体,感染细胞的核和细胞浆弥散模式中的早期抗原抗体;EA-R 抗体,局限在细胞浆中的早期抗原抗体;EBNA,Epstein-Barr 核抗原

- 嗜异性实验:人的血清用豚鼠肾细胞吸附后,与羊、马、牛红细胞发生凝集反应的最大血浆稀释度就是嗜异性抗体滴度。嗜异性抗体滴度超过 40 倍者可诊断为急性 EBV 感染。在 IM 病程的第一周 40%的病人嗜异性抗体滴度呈阳性,而第三周阳性率可达 80%~90%。在 EBV 急性感染后,嗜异性抗体检查阳性可持续 3 月,甚至可持续一年。检测嗜异性抗体的"单点"(monospot)实验与 EBV 特异性抗体血清学检测相比敏感性约为 75%,特异性可达 90%左右。

- EBV 特异性抗体检测:EBV 特异性抗体检测对怀疑 EBV 感染而嗜异性抗体检测阴性的患者(主要是幼儿)以及不典型的病例的诊断有价值。90%的病人出现针对病毒衣壳抗原(VCA)的抗体。IgM 在发病的前 2~3 个月升高,因此对于急性 EBV 感染的诊断最有价值。EBNA 的血清阳性转换对于 EBV 急性感染的诊断也有价值。EBNA

抗体在症状出现 3～6 周后方能检测出，并终身维持阳性。还有一些其他的抗体也可能升高，但是诊断的应用价值不高。

• 其他研究：利用 PCR 法检测 EBV DNA 对于说明 EBV 与一些恶性肿瘤的相关性有意义（例如：HIV 相关性 CNS 淋巴瘤患者的脑脊液 EBV DNA 检测阳性）。PCR 法还可以用来监测淋巴细胞增生患者血中 EBV DNA 的水平。

℞ 治疗

对 IM 的治疗主要是支持治疗。在发病的第一个月应该避免过度的体力活动，以防出现脾破裂。若出现脾破裂，则应行脾切除治疗。若病人出现某些并发症可以给予糖皮质激素治疗——例如：给予糖皮质激素预防患者出现上呼吸道梗阻或者自身免疫性溶贫。抗病毒治疗（如：阿昔洛韦）通常没有明显的临床效果。对于移植后 EBV 相关性淋巴细胞增生症的治疗通常倾向于减少免疫抑制药物。新的治疗包括应用干扰素-α或者 CD20 抗体（利妥昔单抗），输注供体的淋巴细胞也有一定疗效。

（谢兴旺　译，魏来　校）

109　流感和其他病毒性呼吸系统疾病

流行性感冒

病因　流感病毒属于 RNA 病毒，是正粘液科病毒家族成员，根据核蛋白和基质蛋白的特异性分为 A、B、C 三种亚型。A 型流感病毒又根据其表面的血凝素和神经氨酸酶的不同分为多种亚型，病毒株根据分离的地方、分离数量和亚型命名。A 和 B 型流感病毒的结构类似，是人群引发流感的最常见的病原体，病毒通过其表面的血凝素攻击细胞受体，神经氨酸酶可以降解受体，在病毒复制后的从感染细胞释放中起重要作用。血凝素抗体在免疫过程中起主要作用，而神经氨酸酶抗体能够限制病毒的复制、传播，从而减轻感染。

流行病学　流感每年都有爆发，只是程度和范围不同。直到 25 年前，A 型流感每 10～15 年流行一次，其血凝素和神经氨酸酶抗原具有一定的阶段性变化的趋势。大的抗原改变叫做抗原转换与流行有关，小的抗原变化叫做抗原漂移。流感病毒的基因组可以重组，目前认为大的流行菌株是人和动物流感病的重组引发的。人类可以感染禽流感病毒（例如近年出现的禽流感病毒株 A/H5N1 的感染），不过疾病的传

播是局限的。流感大流行常爆发出现，高峰持续2～3周，维持2～3月后发病人数迅速降低。因为冬季的气温低，绝大多数流行发生在冬季，但是在热带地区常年可以出现。与流感爆发相关的疾病的发病率和死亡率持续升高，特别是患有多种疾病的患者。慢性心肺疾病的患者和患严重疾病的老年患病人危险性增加。B型流感的传播范围局限，可以发生抗原漂移，但一般不会发生抗原转换，因此爆发的范围和疾病的严重程度比A型流感要小。常在学校、军队引起局部流行。C型流感多数表现为亚临床感染。

发病机制　流感病毒经由急性患者的呼吸道分泌，通过咳嗽、打喷嚏以气溶胶的形式、人与人的手对手接触或者灰尘传播。病毒感染呼吸道上皮细胞后，纤毛柱状上皮首先受累，病毒在4～6小时内复制，并快速感染其他细胞，引起细胞变性、坏死、脱落。肺外的感染很少见，但是可以引发系统症状。患者的反应包括产生保护性抗体（感染后第二周可以检测到），局部IgA抗体，细胞免疫以及干扰素。感染后2～5天机体的防御反应停止。

临床表现

• 系统性症状：突发头痛、发热、寒颤、肌痛、全身不适。

• 呼吸系统症状：咳嗽、咽痛，可以是系统症状伴发的最主要症状。

• 物理检查：在没有并发症的患者几乎没有阳性体征。

• 在没有并发症的流感患者症状持续2～5天，多数患者1周痊愈，咳嗽可能持续1～2周。流感后的乏力可以持续数周。

并发症　在大于64岁的老人、妊娠妇女和慢性病患者（例如：心肺疾病、糖尿病、肾脏疾病、贫血、免疫抑制状态）中并发症很常见。

• 肺炎：是流感最重要的并发症。病人可以出现呼吸急促、紫绀、弥漫水泡音以及肺实变的体征。

1. 原发性病毒性：少见但很严重。急性流感症状持续，伴有呼吸困难、紫绀和咯血；胸片提示弥漫性渗出。最终出现ARDS。呼吸道分泌物培养可见高滴度病毒。在心脏病患者中特别是二尖瓣狭窄患者中尤其常见。

2. 继发性细菌性：常见肺炎链球菌、葡萄状球菌、流感嗜血杆菌感染。病人症状持续2～3天后出现发热复发，以及临床上细菌肺炎的症状和体征（例如咳嗽，咯痰以及胸片肺实变的改变）。

3. 患者很少同时出现病毒性和细菌性肺炎。

• 肺外的并发症

1. Reye综合征：B型流感比A型流感多见；合并水痘和带状疱疹病毒感染常见；应用阿司匹林常见；在儿童呼吸道感染患者不该应用阿司匹林。

2. 多系统损害:剧烈的肌痛见于肌炎、横纹肌溶解征和肌红蛋白尿。心肌炎、心包炎、脑炎、脊髓炎以及 Guillain-Barre 综合征已有报道。

实验室检查 在流感急性期,48～72 小时的咽拭子,鼻咽喉洗液和痰培养的阳性率较高。病毒的核蛋白和神经氨酸酶的快速试验具有很高的敏感性,其特异性为 60%～90%。血清学诊断需要急性期和康复后的对照,因此只对回顾性研究有意义。

Rx 治疗

- 症状为基础的治疗(对乙酰氨基酚,休息,饮水)
- 抗病毒药物

1. 金刚烷胺和金刚乙胺(200mg/d,3～7d)用于治疗 A 型流感,如果在发病 48 小时内用药,可以减轻一半的全身和呼吸道症状,金刚烷胺可以引发神经系统副作用(焦虑、失眠、眩晕、共济失调),其发生率为 5%～10%;金刚乙胺的中枢系统副作用较少,与金刚烷胺一样有效。

2. 神经氨酸酶的抑制剂扎那米韦(10mg,bid,5d)和奥斯他韦(75mg,bid,5d)可以用于治疗 A 和 B 型流感,如果在发病 2 天内服药可以缩短病程 1～1.5 天。扎那米韦用于哮喘病人可以加重呼吸困难。奥斯他韦有恶心呕吐的副作用(与食物同食可减轻)。

3. 抗病毒药金刚烷胺和金刚乙胺常用,而神经氨酸酶的抑制剂不常用。

4. 抗病毒药在健康成人无症状感染者中经过试验应用,但是对于有严重疾病的患者没有应用。

预防

- 接种疫苗:流感疫苗源于前一流感季节流行的 A 和 B 型流感病毒,如果最近流行的病毒与流感疫苗相似,人群可以得到 50%～80% 的保护。流感疫苗可以用于大于 6 个月的高危人群(表 109-1)。商业化的疫苗为无活性的,可以用于免疫缺陷的患者,活的减毒鼻喷雾疫苗适用于健康儿童和 49 岁以下的人群。
- 药物预防:金刚烷胺和金刚乙胺(100～200mg/d)预防疾病发生的有效率为 70%～100%,扎那米韦(10mg/d,)和奥斯他韦(75mg/d)的有效率为 84%～89%。对于没有接受疫苗接种并暴露于流感的危险人群预防非常重要,可以同时应用灭活的疫苗。

(李晓波 译,魏来 校)

表 109-1 流感疫苗接种的推荐意见[a]

易出现并发症的人群
年龄大于 65 岁人群
常驻在疗养院及慢性病保健机构的患有慢性病的各年龄段人群
患有肺或心血管系统疾病，包括哮喘的成人或大于 6 个月儿童
因慢性代谢性疾病（包括糖尿病）、肾功能不全、血红蛋白病或免疫抑制（含药物或 HIV 引起），需要随访或上一年住过院的成人或大于 6 个月儿童
长期规律服用阿司匹林和感染流感病毒有并发 Reye 综合征的儿童或青年
流感季节，怀孕六个月或 9 个月的孕妇
50～64 岁的人群
包括流感的高危人群
能将流感传播给易感者的高危者的人群
内科医生，护士和在医院或门诊工作的人员，包括急救工作者和其他辅助服务人员
疗养院及慢性病保健机构的工作人员
照顾流感高危人群的工作人员
为流感高危人群提供服务的高危人群
为高危人群提供服务的家庭服务员
高危人群的包括儿童在内的家庭成员

[a] 推荐给 6～23 个月的健康儿童接种疫苗

其他常见呼吸系统感染病毒（参见第 60 章）

鼻病毒

鼻病毒是小核糖核酸病毒家族当中的 RNA 病毒。

• 普通感冒的主要致病物（15%～40%成人感染）。

• 通过直接接触感染的分泌物通常为呼吸道飞沫而传播。

• 潜伏期短（1～2 天），患者出现喷嚏、鼻塞和咽痛，发热和全身症状不明显。

• 重症患者少见，仅见骨髓移植患者。

• 确诊方法不常用，PCR 和组织培养可以应用。

冠状病毒

一般资料 冠状病毒属于 RNA 病毒，是引起感冒的常见病原菌，约 10%～35%的感冒由冠状病毒引起并诱发典型症状。最近发现其中一类变异的冠状病毒可以引起严重的急性呼吸系统综合征(SARS)。

SARS 爆发 流行病学 2002 年 SARS 始发于中国，在包括亚洲、欧洲和北美在内的 28 个国家共发现 8422 例，并经 WHO 确定诊断，其中 90%的患者在中国内地和中国香港，总的病死率接近 11%，传播途径主要为大的和小的气溶胶，常见的粪-口也可能参与传播。

发病机理 SARS 病毒可以直接进入和感染呼吸道细胞，引起病毒学症，临床上在患者的尿液和粪便当中也监测到了病毒的存在。发病后 10 天呼吸道的病毒滴度达到高峰，肺炎的病理过程包括：透明膜形成，肺上皮细胞脱落，淋巴细胞和中性粒细胞浸韧。

临床表现 潜伏期为 2～7 天，全身症状有发热、乏力、头痛、肌痛，持续 1～2 天后出现干咳、呼吸困难、腹泻和异常胸片。在疾病的第二周呼吸功能恶化，可以发展为 ARDS 和多脏器衰竭。年龄大于 50 岁合并有心血管病、糖尿病、肝炎的患者预后不良。妊娠妇女患病较重。

诊断 淋巴细胞减少，主要以 $CD4^+$ T 淋巴细胞减少为主，血小板减少；血清转氨酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶水平增高。诊断需要依据临床表现、流行病学资料和实验室特征。呼吸道分泌物可以分离到病毒，呼吸道标本、发病早期的血清以及晚期的尿和粪便标本的 RT-PCR 监测可用于早期诊断。ELISA 或者免疫荧光法可在发病的 28 天检测到血清中特异性抗体。

℞ 治疗

病毒唑和糖皮质激素在爆发时广泛应用，但是其益处不肯定，积极的支持治疗很重要。

预防 爆发时需要世界范围的公共卫生反应系统，建立病例诊断系统、旅游建议系统、局部地区的检疫和隔离，医护工作者的经常性轮换，严格的感染控制手段是非常必要的。

呼吸道合胞病毒(RSV)

呼吸道合胞病毒是根据其体外复制后导致相邻细胞的融合，形成大的多核的合胞体而命名的。呼吸道合胞病毒属于 RNA 病毒，是副粘病毒家族的成员。是儿童呼吸道感染的最主要病原，也是婴儿下呼吸道疾病病原中最重要的病因。发病高峰年龄为 2～3 个月婴儿，接触感染源

后易感人群100%发病，20%～25%的婴儿和儿童院内肺炎感染的病原菌是RSV。该年龄段75%的支气管炎的病源菌也是RSV。该病毒通过污染的手指、尘埃或通过气溶胶传播。潜伏期为4～6天。儿童病毒排放可以持续大于2周时间，RSV是重要的院内感染病原菌。

临床特征

• 婴儿和儿童：大约20%～25%的感染诱发下呼吸道疾病，包括肺炎、支气管炎、气管支气管炎，轻型感染多以流涕、低热、咳嗽、喘息为主要症状，1～2周后痊愈，重症表现为呼吸急促、呼吸困难、缺氧、苍白，相继发生呼吸暂停。检查发现喘息、干啰音和水泡音，胸片发现肺泡高度扩张，小支气管增厚，各种渗出。死亡率很高，尤其是早产儿，支气管发育障碍、CHD、肾病综合征、免疫抑制状态。

• 轻型感染源于少年或成年人的复发感染。

• 感冒是成年人感染的最常见表现，但是呼吸道合胞病毒感染在免疫缺陷患者和老年人当中可以引起严重的肺炎。

诊断　免疫荧光和ELISA等方法可以从培养物中分离检测呼吸道合胞病毒。鼻咽的洗液、擦拭子、吸引液的免疫荧光和ELISA监测可以快速诊断。血清学方法也可以应用。

Rx 治疗

对于上呼吸道疾病以控制症状为主。对于严重的下呼吸道感染的婴儿气雾吸入病毒唑有益。但是对于儿童和成人(免疫缺陷患者)该方法未证实有效。医护工作者接触药物有轻微毒性，表现为眼睛和呼吸道刺激；病毒唑具有致突变、致畸和胚胎毒性，妊娠妇女禁忌应用，对于妊娠的医护工作者接触该药的喷雾剂是有危险的。具有高滴度的RSV抗体的Ⅳ型免疫球蛋白以及RSVIg单抗已经开始应用，但是还没用证实其的确有效。

预防　对于2岁以下早产和支气管发育异常的儿童，每月一次接种RSVIg对预防呼吸道合胞病毒感染是有效的。

人类偏肺病毒(Metapneumovirus)

人类偏肺病毒是RNA病毒，属于副粘病毒家族，这种新分离出的呼吸道病原菌对各年龄段人群均有致病性，其临床特征与呼吸道合胞病毒感染非常相似。

副流感病毒

副流感病毒是RNA病毒，属于副粘病毒家族。其是仅次于RSV

的引起儿童下呼吸道感染的病原菌，也是喉炎的最常见病因。在学龄儿童和成人发病较轻，在免疫抑制、特别是接受移植的患者中副流感病毒感染严重而迁延，有引发致命感染的报告。呼吸道分泌物以及鼻咽洗液的组织培养、快速试验以及 PCR 的检测可以发现病毒。糖皮质激素对重症患者有益。间断地有报告应用病毒唑有效。

腺病毒

腺病毒属于 DNA 病毒，近 10%儿童急性呼吸道感染由腺病毒引起，但是成年人中只有小于 2%的呼吸系统感染源于腺病毒。部分血清型与部队新兵中腺病毒爆发流行相关，通过吸入感染病毒的气溶胶传播，眼结膜囊中可以检测到，因此粪-口途径传播的可能性存在。

• 儿童：腺病毒引起急性上（常见）和下呼吸道感染。夏天腺病毒可以引起咽结膜炎的爆发流行。该病具有双向结膜炎的特点，颗粒状的结膜、鼻粘膜炎、咽痛以及颈腺病。

• 成人：腺病毒引起咽痛、发热、咳嗽、鼻炎、局部腺病。

• 其他表现包括腹泻、出血性膀胱炎、流行性角膜结膜炎。

• 免疫抑制患者，特别是移植受者可以发展成播散性疾病、肺炎、肝炎、肾炎、结肠炎、脑炎和出血性膀胱炎。腺病毒可以累及移植器官。

• 鉴别诊断依靠组织培养的病毒分离；免疫荧光和 ELISA 方法可以快速诊断，诊断用标本可以源于多系统：鼻咽洗液、结膜或呼吸道分泌物、尿、粪。PCR 的方法也可以应用。

• 支持治疗。体外试验发现病毒唑和西多福韦具有抗病毒活性。

（李晓波 译，魏来 校）

110 麻疹，风疹，腮腺炎，细小病毒感染

麻疹

定义和病因 麻疹是一种具有高度传染性的、急性、全身斑丘疹性呼吸道传染病。具有典型的临床特征和特征性的麻疹粘膜斑（Koplik 斑）。麻疹病毒是麻疹病毒属的 RNA 病毒，属于副粘病毒家族。

流行病学 人类是麻疹病毒的唯一中间宿主。在美国麻疹疫苗的应用使麻疹的发病率明显降低，2001 年美国发现的 116 例患者，其中绝大多数是国际输入病例。麻疹通过气溶胶形式的呼吸道分泌物和直接接触呼吸道分泌物得以传播。在症状出现前 1～2 天和皮疹出现后 4 天具有传染性，感染的高峰期在疾病的前驱期。

临床特点

1. 症状和皮疹出现的时间通常是感染后10～14天，个别情况在感染后。

2. 前驱期：2～4天全身不适、咳嗽、鼻炎、结膜炎、流涕和发热。发热持续4～5天后消退，皮疹出现。

3. Koplik斑：在皮疹出现前1～2天，在亮红色粘膜背景上可见直径1～2mm蓝白斑，典型的出现在第二磨牙正对的颊粘膜上。

4. 稀疏的红色斑丘疹从发迹和耳后开始沿躯干和上肢向下播散到达手掌和脚底，可以形成融合，第四天开始消退。成人皮疹一般很严重。

5. 淋巴结肿大、腹泻和呕吐、脾大很常见。

6. 细胞免疫缺失的患者危险性极高，其反应严重、病期长，致死性疾病可以没有皮疹。

7. 并发症

A. 呼吸系统：儿童出现中耳炎，婴儿喉炎，成人和残疾儿童可以进展为原发性病毒性大叶肺炎。

B. 中枢神经系统

1）急性脑炎：头痛、嗜睡、昏迷、意识障碍，脑炎有10%的死亡率；可以后遗癫痫，以及其他方面后遗症。

2）免疫缺陷患者病后1～6个月可能进展为致死性的脑炎。

3）亚急性硬化性全脑炎：慢性、少见、延迟出现的脑炎，几个月后遗留痴呆，多见于2岁前感染的患者。在美国由于免疫接种广泛应用，本病很少见。

C. 消化系统：肝炎、结肠炎、胰腺炎、阑尾炎。

D. 心肌炎、肾小球肾炎、血小板减少性紫癜

8. 不典型麻疹可以出现在曾经接种过无活性疫苗的患者（1967年以前应用）。皮疹由周边向中央发展，可以表现为荨麻疹、斑丘疹、出血和（或）水肿。患者高热、严重水肿，间质性肺炎、肝炎，偶尔出现胸膜炎。典型者完全恢复，但是恢复期延长，功能逐渐康复。

诊断 淋巴细胞和中性粒细胞减少常见。呼吸道分泌物麻疹抗原免疫荧光染色或分泌物多核巨细胞包涵体检查可以帮助确定诊断。呼吸道分泌物和尿中可以分离到病毒。PCR方法可以用于诊断，麻疹IgM抗体在出皮疹前1～2天出现。

Rx 治疗

- 支持治疗：抗生素用于合并细菌感染者（如中耳炎、肺炎）。
- 住院治疗的麻疹儿童和小儿科免疫缺陷病患者补充维生素A，

维生素 A 缺乏可以引起小肠吸收障碍，营养不良。移民的麻疹死亡率很高。

• 病毒唑可以用于免疫缺陷病患者。

预防 包含麻疹、风疹、腮腺炎病毒(MMR)抗原的活的减毒疫苗在出生后 12～15 个月常规注射，在学龄期，4～12 岁间给予第二次加强。没有患病的成人需要预防接种疫苗。无症状的 HIV 感染儿童需要注射疫苗，而严重的免疫抑制状态、细胞免疫缺陷者、妊娠妇女、鸡蛋蛋白过敏以及新霉素过敏者不能注射。

免疫球蛋白用于易感儿童和成人暴露于麻疹后的暴露后预防，健康人 0.25ml/kg，有缺陷病人 0.5ml/kg，最大剂量为 15ml。

风疹

病因和流行病学 风疹是由 RNA 囊膜病毒引起的传染性疾病，在前驱期病毒通过呼吸道分泌物传播，病毒的传播在症状出现后 1 周停止。风疹以飞沫的方式和直接接触鼻咽分泌物进行传播。先天感染风疹的婴儿呼吸道和尿中传播病毒的时间可以长达 2 年。1969 年风疹疫苗开始应用，患者明显减少。2001 年 CDC 仅有 23 例生后获得性麻疹和 3 例先天麻疹的报告。拉丁美洲和哥伦比亚年轻移民风疹的发病的危险性较高，由于当地的儿童免疫计划不包括风疹。

临床表现

• 潜伏期：平均 18 天(12～23 天)。

• 多数为轻症感染和亚临床感染，成人可以出现严重的感染。

• 风疹前驱期，发热、食欲减退，厌食。

• 出疹顺序开始在脸上，沿身体向下播散，持续 3～5 天。

• 女性患者常伴有指间、腕和(或)膝关节炎，关节症状持续数周后缓解。

• 先天性风疹是风疹最严重的临床表现，可以合并出现白内障、耳聋、心脏病及其他缺陷。在妊娠第一个 3 个月母亲感染造成近 50%的胎儿感染，第二个 3 个月感染者占 1/3。胎儿感染越早出现问题的可能性越大。

诊断

• ELISA 方法检测 IgG 和 IgM 抗体。

• 先天风疹可以通过分离病毒、检测 IgM 抗体、一岁后持续存在的抗原得到确诊。

• 组织活检、血液以及脑脊液标本可以检测风疹病毒感染，检测方法有应用单克隆抗体检测风疹抗原、风疹病毒 RNA 原位杂交或 PCR。

预防 见麻疹。此外接种疫苗后至少3个月避免妊娠。如果在妊娠期接种疫苗，疫苗相关的先天性风疹不能完全避免。

流行性腮腺炎

定义和病因学 流行性腮腺炎是急性、系统性、具有传染性的病毒感染疾病，最重要的特征为单侧或双侧腮腺肿大。腮腺炎病毒属于副粘病毒属，只有一种抗原类型。

流行病学 1967年美国开始应用腮腺炎疫苗，因此，腮腺炎的发病率明显降低，2001年仅报告266例患者。病人在临床起病前或亚临床感染状态（约占三分之一病人）就传播病毒。病毒通过飞沫、唾液和尘埃传播。发病前1～2天至发病后5天有传染性。病毒在上呼吸道复制引起病毒血症，因此可以继发腺体组织和（或）中枢神经系统感染。

临床特征

• 潜伏期：一般14～18天，（范围7～23天）。

• 前驱期有发热、全身不适、肌痛和食欲下降，持续1～7天后出现腮腺肿胀。2/3的患者累及双侧腮腺，病人进食、咀嚼、讲话困难，腮腺肿胀一周内消失，偶见颌下腺、舌下腺受累。

• 除腮腺炎外，附睾炎最常见于青春后期的患者，约1/5的患者出现。睾丸检查发现睾丸疼痛，肿胀、增大或萎缩，萎缩患者中有半数影响男性功能。约15%的患者为双侧睾丸炎，但不孕症很少见。女性患者可以出现卵巢炎，但是不孕症少见。

• 无菌性脑膜炎：约一半的麻疹病人有脑脊液细胞异常增多，但临床诊断脑膜炎的只有5%～25%，脑脊液中糖水平很低，在发病的第一个24小时内，脑脊液中以PMNs为主，可以出现继发的细菌性脑膜炎，病程呈自限性，中枢系统感染可能导致永久性后遗症，如耳聋。

• 胰腺炎、心肌炎以及其他临床表现也可以同时出现，由于腮腺炎可以引起高血清淀粉酶血症，因而诊断胰腺炎很困难。妊娠前三个月感染腮腺炎可以出现自然流产，但引起胎儿先天性畸形的可能性不大。

诊断 在培养的细胞当中，应用免疫荧光标记的单克隆抗体染色可以很容易早期分离腮腺炎病毒并快速诊断流行性腮腺炎。病毒能从唾液、咽拭子、尿（尿中排毒时间持续2周）以及中枢感染的脑脊液中分离。PCR也可以用于诊断，ELISA的方法是有用的血清学诊断方法。

预防 见麻疹。

细小病毒感染

病原学 细小病毒 B19 属于 DNA 病毒，是造成人类骨髓中红系祖细胞溶解和破坏的主要病原体。

病理机制 病毒血症出现在感染后 6 天，并持续 1 周，病毒的清除与抗体的产生有关。在感染后的第 17～18 天进入病程的第二阶段，并出现皮疹和(或)关节炎，健康宿主出现抗体滴度的升高，这与免疫复合物障碍的存在相吻合。

流行病学 抗体随着疾病的流行，从 5～18 岁抗体水平逐渐增高，并随年龄增长而增高。疾病多在春天和冬天高发。

临床表现

• 感染性红斑(第五类病)，是一种轻微的病毒性疾病，有面部皮疹(掌拍颊)及低热，儿童感染常见。有花边的网状红斑主要见于上肢、下肢，常常在 1 周内好转，但可能复发。

• 关节病：成人感染后最常见的症状是急性关节痛及关节炎，有时伴有皮疹。关节炎明显对称，外周常见(腕关节、手关节、膝关节)，并且不造成结构上的损害。多数病例在 3 个月内好转，但部分病例持续数月。

• 暂时性再生障碍性贫血危象(TAC)：在慢性溶血性贫血患者中感染 B19 病毒可以诱发 TAC，危及生命。病人表现为与严重贫血相关的虚弱、嗜睡、苍白。患者携带病毒并可以感染他人。

• 免疫缺陷者的慢性贫血：免疫缺陷者不能清除 B19 病毒，致使红系祖细胞持久感染 B19 病毒，并造成慢性输血依赖的贫血。HIV 感染者、器官移植受者以及其他免疫缺陷者有感染风险。

• 胎儿及先天感染：母亲感染 B19 通常没有不良影响；在妊娠的前 20 周内有＜10％的感染可以造成死胎(通常是因为缺乏免疫系统的积水型胎儿，死于严重贫血和慢性心衰)。有报告称在妊娠中晚期，发现了与 B19 病毒感染相关的非水肿的胎儿死亡。

诊断 依靠 B19 特异性 IgM 和 IgG 抗体的检测可以诊断。部分病人，特别是 TAC 或病毒高滴度的病人，血清或感染组织中可以检测到病毒、病毒的 DNA 或抗原。骨髓检查可见特别的巨大的发育不全原始红细胞和骨髓低增生。

Rx 治疗

贫血危象在必要时应给予输血治疗。免疫缺陷贫血病人应给予商业化的Ⅳ型免疫球蛋白控制感染，并争取治愈 B19 病毒感染。

预防 慢性血液病、免疫缺陷患者及部分妊娠妇女应考虑预防性

应用免疫球蛋白。住院的慢性B19感染者或TAC患者是院内感染的高危人群，应该给予接触后呼吸道隔离。

（李晓波 译，魏来 校）

111 肠道病毒感染

病因学

肠道病毒因为其在胃肠道繁殖而得名。尽管称其为肠道病毒，但它们并不是胃肠炎的主要病因。肠道病毒包括脊髓灰质炎病毒3型，柯萨奇病毒A组23型，B组6型，埃可病毒28型和肠道病毒68～71型。在美国，埃可病毒是肠道病毒感染的主要病原体。

发病机制和免疫性

在所有的肠道病毒中，对于脊髓灰质炎病毒的研究最清楚。摄入脊髓灰质炎病毒后，病毒首先感染胃肠道粘膜上皮细胞，然后蔓延至肠道集合淋巴结，引起病毒血症并到达网状内皮系统在其内复制。部分病例还可以发生第二轮病毒血症。病毒可能通过血循环或者直接通过神经通路侵入中枢神经系统(CNS)。感染后3～5天，血液中可以培养出脊髓灰质炎病毒。感染3周后，口咽部可以培养出病毒，而胃肠道在感染12周后仍然可以检出病毒，免疫功能低下的患者一年以后仍可以检出病毒。体液免疫和消化道分泌的免疫球蛋白对控制肠道病毒感染很重要。

流行病学

肠道病毒分布于全世界，尤其是在人口拥挤和卫生保健落后的地区。婴儿和幼儿是最常见的受侵犯者，而且常是肠道病毒感染爆发的先证者。病毒主要是通过粪口途径传播，也有通过空气传播和胎盘传播的报道。患者出现症状的前后传染性最强，潜伏期为3～6天。

临床特征

脊髓灰质炎病毒

• 大多数感染者没有症状。部分患者可出现发热、乏力、咽痛、肌痛和头痛，这些症状常在3日内自行消失。

• 大约1%的感染者会出现无菌性脑膜炎(非瘫痪型)。CSF检查可见糖含量和蛋白含量正常，淋巴细胞增多(早期可见多形核中性粒

细胞）。

• 麻痹型病例最少见，其发生的危险因素包括高龄、妊娠以及在CNS出现症状期间发生外伤或者过度劳累。患者常在无菌性脑膜炎出现的1天之后出现严重的背、颈和肌肉疼痛，并逐渐出现肌无力。这种肌无力一般是不对称性的，下肢肌肉最常受累，上肢、腹部、胸部和球部肌肉也是容易受累的肌肉。肌无力仅仅发生在发热期间。体检可见肌无力、肌束震颤、肌张力减退、受累部位反射减弱或消失，部分病例在反射消失前可能出现反射亢进。球麻痹可能引起吞咽困难、分泌物难以排出或者发音困难。如果累及呼吸中枢或者出现膈或肋间神经麻痹，患者可发生呼吸功能不全，严重的延髓病变还可能导致循环衰竭。大部分患者一段时间后部分功能能够恢复，约2/3的病人有神经系统后遗症。

• 脊髓灰质炎活疫苗导致病例：使用疫苗的发病风险估计是1/2 500 000，免疫功能不全者比免疫功能正常者发病的风险约高2000倍。

• 脊髓灰质炎后综合征：患者在脊髓灰质炎20～40年后再次出现肌无力，起病隐匿，症状进展较慢常常持续1～10年。现在普遍认为这种综合征并不是由于持续的或者重新激活的病毒感染所致。

柯萨奇病毒、埃可病毒和其他肠道病毒

在美国，每年约有500万～1000万例有症状的非脊髓灰质炎肠道病毒感染者。

• 非特异性发热疾病（夏季流感）主要在夏季和初秋季节多见，病人急起发热，伴全身不适和头痛；还可以出现上呼吸道症状、恶心和呕吐。病人多在一周内恢复。

• 新生儿无显著特点的疾病　主要发生在婴儿出生后1周到出生后3个月期间。常出现细菌性败血症样表现，并有较高的病死率。还可并发心肌炎、低血压、肝炎、DIC、脑膜炎及肺炎。

• 无菌性脑膜炎和脑炎　在确诊的青少年无菌性脑膜炎病例中有90%由肠道病毒引起。典型的表现为急性发热、寒战、头痛、畏光、恶心和呕吐；体检有假性脑膜炎表现。此外，还可以出现腹泻、皮疹、肌痛、胸痛、心肌炎和疱疹性咽峡炎等临床表现。CSF检查通常可见淋巴细胞增多，病程早期还可以见到多形核白细胞占优势，但常在24h内转为淋巴细胞占优势。CSF的细胞计数一般不超过1000/μl，葡萄糖含量和蛋白含量多正常。该病的临床症状常在一周内即消失，但是CSF的异常表现常能持续更长的一段时间。肠道病毒性脑炎比脑膜炎更少见，该病的症状比较轻微，健康的感染者预后一般十分良好。但是，丙种球蛋白缺乏的患者可以发生慢性脑膜炎或者慢性脑炎。患者接受丙种球蛋白替代治疗时可因为埃可病毒而导致神经系统疾病。

• 胸肌痛　患者出现急性发热，并伴有胸肌痉挛性疼痛（成年人多见）或者上腹部疼痛（儿童多见）；疼痛消失时体温也下降。可闻及胸膜摩擦音。大多数此类患者由柯萨奇病毒 B 引起。症状持续数日后消失。可使用非甾体抗炎药治疗，受累肌肉局部热敷。

• 心肌炎和心包炎　急性心肌炎病例中约有 1/3 由肠道病毒引起（例如：柯萨奇病毒 B）。男性患者多见，主要发生于新生儿（病情严重）和青少年。患者常发生上呼吸道感染，临床表现有发热、胸痛、呼吸困难、心律失常，偶有心力衰竭。还可出现心包摩擦音、心电图 ST 段和 T 波异常、血清心肌酶水平升高。有 10%的病人进一步发展为慢性扩张型心肌病。还可能出现缩窄性心包炎。

• 皮疹　肠道病毒感染是引起儿童夏秋季皮疹的一种主要病因。埃可病毒 6 和 9 是常见的病原体。

• 手足口病　患者出现发热，食欲不振，全身不适，继之出现咽喉痛，颊侧粘膜、舌部、手背或手掌出现疱疹，疱疹偶尔还可出现在软腭、悬雍垂、扁桃弓和脚上。皮损可以发展成大疱或者溃疡。此病传染性非常强，婴幼儿发病率接近 100%，病程常为一周。柯萨奇病毒 A16 或者肠道病毒 71 是最主要的病原体。台湾曾发生肠道病毒 71 流行感染，引起的主要并发症为 CNS 疾病、心肌炎和肺出血。死亡病例主要是≤5 岁的儿童。

• 疱疹性咽峡炎　常由柯萨奇病毒 A 引起，患者临床表现为发热、咽喉疼痛、吞咽困难；于口腔后部出现灰白色疱疹，可形成溃疡，常持续数周。与疱疹性口腔炎相比，肠道病毒引起的疱疹性咽峡炎不伴牙龈炎。

• 急性出血性结膜炎　与肠道病毒 70 和柯萨奇病毒 A24 有关。患者表现为急性发作的剧烈眼痛、视物模糊、畏光、流泪、发热和头痛。检查可见明显的水肿、结膜水肿和结膜下出血。症状一般 10 日后完全缓解。

诊断

肠道病毒可以从病人咽部分泌物、结肠拭纸、粪便或无菌的体液中分离培养。患者的粪便或咽部标本培养常呈阳性，但是咽部分离培养出病毒对疾病的诊断更有意义，因为病毒只在咽部短期存在之后便会消失。如果能从 CSF 或者血清等体腔液体中分离出病毒，则肠道病毒感染的诊断成立。病毒血清分型的临床意义不大。PCR 能够检测>92%感染人类的肠道病毒血清型。CSF 的 PCR 检测有很高的敏感性和特异性，而且比培养更快得到结果。血清 PCR 检测也十分有用。各种检测在疾病的早期更容易获得阳性结果。

℞ 治疗

大多数肠道病毒感染具有自限性，但是免疫球蛋白对于丙种球蛋白缺乏者、慢性感染者和病情严重的新生儿有较好的治疗效果。用安慰剂作对照的肠道病毒无菌性脑膜炎治疗研究显示普来可那立(Pleconaril)可以减轻患者的症状，可以对某些严重的肠道病毒感染疾病体恤使用。不宜使用糖皮质激素。

预防

注意手部卫生、穿隔离衣戴手套、并采用肠道隔离措施(发病后的7天内)来避免肠道病毒流行期间发生医院内交叉感染。脊髓灰质炎疫苗的出现和世界卫生组织消灭脊髓灰质炎病毒计划的实施已经在除11个国家(全部在亚洲和非洲)之外的其他地区根除了由野生株病毒导致的脊髓灰质炎。但是还有疫苗相关性脊髓灰质炎的爆发或散在发生。口服脊髓灰质炎疫苗(OPV)或注射疫苗(IPV)都能够刺激 IgG 和 IgA 抗体产生，并至少持续5年。OPV 导致病毒感染的机会更小、暴露于野生型脊髓灰质炎病毒时感染的机会更小、价格低廉、服用方便。大多数发展中国家，尤其是存在野生型病毒导致的脊髓灰质炎的国家，都使用 OPV 进行免疫接种。没有野生型脊髓灰质炎病毒病例但有疫苗相关型脊髓灰质炎发生的发达国家，则采用全程 IPV 儿童免疫计划。儿童应该在2、4、6～18个月，4～6岁时分别接受 IPV。美国居民，未预防接种的成年人不需要常规接种脊髓灰质炎疫苗，但如果要到脊髓灰质炎流行的地区旅行或者在其社区或工作场所有可能暴露于野生型脊髓灰质炎病毒，则应接受三次 IPV 注射免疫(第一次注射后1～2月注射第二剂，6～12月后注射第三剂)。已经预防接种的成年人，如果暴露于病毒的危险性增高则最好再接受一次 IPV 注射以加强免疫。

(谢兴旺 译，魏来 校)

112 以昆虫和动物为媒介的病毒感染

狂犬病

狂犬病病毒属于弹状病毒科，狂犬病病毒属，其形似子弹，具有外壳，为单链 RNA 病毒。从不同动物种类中分离出来的狂犬病病毒具有不同抗原性和生物学特性。

流行病学 每年有3万以上的人死于狂犬病，主要分布在东南亚、

菲律宾、非洲、印度和南美洲。

• 城市狂犬病：主要由未接受预防接种的家犬传播。

• 森林狂犬病：由臭鼬、狐狸、浣熊、丛林狼、狼和蝙蝠传播。

• 在美国，预防接种使家犬传播的狂犬病大大减少，目前，家猫是本病更多见的传染源。由于危险性降低，对动物进行10天的观察可以恰当控制狗咬伤。美国主要的狂犬病病毒宿主包括：蝙蝠（自1980年以来，该国30例人类发病的狂犬病中的90%由蝙蝠传播）、浣熊、臭鼬、狐狸和丛林狼。

发病机理 被咬伤时接触携带狂犬病病毒的唾液，病毒通过破损皮肤侵入体内。病毒在入侵部位的横纹肌细胞内复制，依次播散至外周神经、中枢神经系统(CNS)。病毒在脑灰质内继续复制，并沿着自主神经传到其他组织，从组织传到唾液，再传播至其他宿主。在中枢神经系统内，狂犬病病毒导致神经细胞破坏和小胶质神经细胞浸润。特征性病理表现是神经元细胞胞浆内存在嗜酸性团块——内基小体(Negri bodies)，由完好的纤维状基质和狂犬病病毒颗粒组成。潜伏期从7天至1年以上不等(平均1～2个月)。咬伤脸部时感染率和病死率高，咬伤腿部时感染率和病死率低。

临床表现 狂犬病的临床表现可分为四期。

• 前驱期(1～4天)：表现为头痛、发热、全身不适、肌痛、食欲不振、恶心、呕吐、咽痛和非发作性咳嗽。50%～80%的病人在病毒入侵部位或者其附近有感觉异常和(或)肌颤，该表现提示狂犬病。

• 脑炎期：表现为过度的运动、兴奋、情绪激动。很快出现幻觉、躁动、肌肉痉挛、癫痫、局部麻痹和发热。常见感觉异常。约2/3的病人出现恐水症及怕风，该表现对诊断有意义。体温升高、自主神经功能异常、上运动神经元瘫痪和声带麻痹也经常出现。

• 脑干功能障碍：以颅神经受累为特征性表现(如复视、面神经瘫痪、视神经炎、吞咽困难)。过量的唾液分泌加之吞咽困难造成“口吐泡沫”的典型症状。可出现恐水症，即饮水时诱发膈肌、辅助呼吸肌、咽喉肌的剧烈的、疼痛的、无自主收缩。也可出现阴茎异常勃起。狂犬病的早期脑干功能障碍与其他病毒性脑病有明显区别。

• 昏迷和死亡：症状发作后的中位存活时间是4天，最多为20天。即使采取积极的支持治疗也很难痊愈。

诊断

• 脑脊液检查可见轻度淋巴细胞增多、蛋白轻度增加。

• 血清和脑脊液中的狂犬病病毒特异性抗体在病程晚期才出现，如果病人在急性期死亡，则不能测出该抗体。

• 应用反转录PCR(RT-PCR)可以在新鲜唾液标本中检测到病毒

RNA，在临床表现出现前就可为阳性，且贯穿整个病程。

• 由于病毒从中枢神经系统向外周播散，颈部皮肤活检标本的直接荧光抗体检测和 RT-PCR 可呈阳性。

• 鉴别诊断：应与其他病毒性脑病鉴别，如Ⅰ型单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、肠道病毒、虫媒病毒。

Rx 治疗

以对症和支持治疗为主，但不能降低病死率。

预防

• 用肥皂水仔细擦洗伤口，然后用流动水反复冲洗。

• 注射现代细胞培养疫苗进行暴露后预防(PEP)(见表 112-1)。

表 112-1 狂犬病暴露后预防指南—美国

动物类型	动物评估和处理	暴露后预防推荐
狗、猫和鼬	健康并可以观察 10 日	动物没有狂犬病的临床表现可不需治疗[a]
	狂犬病或可疑狂犬病	开始暴露后预防
	不详(如动物已经逃脱)	咨询公共健康官员
臭鼬、浣熊、狐狸和大部分其他食肉动物；蝙蝠	除非实验室检查证实为阴性，否则按狂犬病评估[b]	立即预防接种
家畜、小啮齿动物、兔类(家兔和野兔)、大啮齿动物(旱獭、海狸和其他哺乳动物)	个体化评估	咨询公共健康官员。被松鼠、豚鼠、沙鼠、花栗鼠、大鼠、小鼠及其他小啮齿动物、家兔、野兔咬伤后几乎不需要暴露后预防

[a] 在 10 日观察期间，咬过人的狗、猫或鼬一经出现狂犬病表现，即应开始暴露后预防。如果动物出现狂犬病的临床表现，应立即被处死并检测

[b] 动物应尽快被处死并检测。不应等待观察。如果动物的免疫荧光试验为阴性，则可以停止注射疫苗

• 有时对接触狂犬病病毒的高危人群进行暴露前预防。在 0、7、21 或 28 天共 3 次肌肉注射 1ml 现代细胞培养疫苗。之后，高危和中危人群应分别于每 6 个月和每两年监测狂犬病病毒中和抗体的滴度。

节肢动物和啮齿动物源性病毒所致的感染

有500余种RNA病毒在节肢动物体内存在或造成啮齿动物的慢性感染。传播媒介叮咬了有病毒血症的脊椎动物后即感染了节肢动物源性病毒；病毒穿破传播媒介的肠壁并扩散到全身；当病毒播散至唾液腺，可以通过叮咬感染另一脊椎动物。啮齿动物源性病毒导致啮齿动物之间传播的慢性感染。人通过吸入含有病毒的气溶胶或密切接触啮齿动物及其排泄物而受到感染。该病毒感染最多见于热带，但是在温带和寒带地区也可能出现。

临床表现　病毒感染通常导致四组主要的临床综合征中的一组：发热和肌痛、脑炎、关节炎和皮疹、出血热(HF)。

发热和肌痛　发热和肌痛是与节肢和啮齿动物源性病毒感染相关的最常见的综合征。典型的表现为突起发热、剧烈肌痛和头痛。通常可以痊愈。重要的病例包括以下几种。

- 淋巴细胞脉络丛脑膜炎(LCM)：人因吸入含家鼠和宠物鼠的分泌物和排泄物的气溶胶而感染病毒。与其他导致发热和肌痛的病毒感染不同，LCM起病缓慢。有时可能出现一过性脱发、关节炎、咳嗽、斑丘疹和睾丸炎。约1/4的患者呈双时相性表现。发热3～6天后短暂缓解，然后再次出现发热、头痛、恶心、呕吐和脑膜刺激征，持续1周左右。妊娠妇女受感染后症状轻，但胎儿能感染病毒，出现脑积水和脉络膜视网膜炎。秋天出现无菌性脑膜炎和前驱发热症状的成年人应考虑该诊断。脑脊液检查发现单核细胞计数达1000/μL以上、葡萄糖降低。常见显著的白细胞和血小板减少。病程早期可在血液或脑脊液中发现病毒。血清或脑脊液IgM特异性ELISA或脑脊液RT-PCR阳性均可确诊。
- 登革热：4型登革热病毒(血清型1～4型)均以埃及伊蚊(Aedes aegypti)为传播媒介，埃及伊蚊同时也是黄热病的传播媒介。当第二次感染了与第一次血清型不同的登革热病毒时可导致登革出血热(DHF；见下文“出血热”)。疾病在北纬25°和南纬25°之间可常年传播。患者在2～7天的潜伏期后出现突然发热、头痛、眼球后痛、背痛、剧烈肌痛(断背热)、腺病、腭板水疱和巩膜感染。持续约一周，通常在体温将要下降时出现斑丘疹。可出现鼻衄、瘀点、胃肠道出血。可出现白细胞、血小板减少和血清转氨酶升高。急性期，IgM特异性ELISA、抗原检测ELISA或RT-PCR均可确诊。容易从急性期患者血液中分离出病毒。

脑炎　根据感染的致病病毒不同，临床-亚临床感染之比、病死率和后遗症各不相同(见表112-2)。前驱表现非特异，随后很快出现头

表 112-2 虫媒病毒性脑炎的主要特点

病毒	自然循环	潜伏期，天	每年的病例数	病例/感染之比	年 龄	病例-致死性之比，%	后遗症
La Crosse	Triseriatus 伊蚊-花栗鼠(经蚊卵传播)	3～7	70(美国)	<1∶1000	<15 岁	<0.5	10%有复发性癫痫；个别有严重缺陷；少部分学习能力下降和行为改变
圣路易	尖音、致倦和跗斑库蚊-鸟	4～21	85，流行年份数千(美国)	<1∶200	年轻人轻；40 岁以上(尤其是老年人)病重	7	老年人常有
日本	三代喙库蚊-鸟	5～15	大于 25 000	1∶200～1∶300	各年龄；高流行区为儿童	20～50	常见(约一半)，可能较重
西尼罗	库蚊-鸟	3～6	?	很低	老人为主	5～10	少见
中欧	篦子硬蜱-啮齿动物，食虫目	7～14	数千	1∶12	各年龄；儿童较轻	1～5	20%
俄罗斯春夏	全沟硬蜱-啮齿动物，食虫目	7～14	数百	—	各年龄，儿童较轻	20	约一半，病情重；肢带麻痹

续表

病毒	自然循环	潜伏期，天	每年的病例数	病例/感染之比	年龄	病例-致死性之比，%	后遗症
Powassan	Cookei 硬蜱-野生哺乳动物	10	1(美国)	—	各年龄，儿童稍多见	10	常见(约一半病例)
东方马	脉毛蚊属-鸟	5～10	5(美国)	成人 1∶40，儿童 1∶17	各年龄，儿童多见	50～75	常见
西方马	跗斑库蚊-鸟	5～10	20(美国)	成人 1∶1000，儿童 1∶50，婴儿 1∶1	各年龄，<2 岁儿童多发(老人死亡率高)	3～7	仅常见于<1 岁的婴儿
委内瑞拉马(流行性)	未知(流行区的多种蚊子和马)	1～5	?	成人 1∶250，儿童 1∶25	各年龄，儿童多见	约 10	—

痛、脑膜刺激征、畏光和呕吐。并发症包括：嗜睡甚至昏迷、震颤、颅神经瘫痪、局部神经定位体征和癫痫。急性脑炎持续时间短可数日，长可2～3周，但恢复缓慢。应尽快去除可治疗的病因（如单纯疱疹病毒）。许多病毒可导致虫媒病毒性脑炎，举例如下：

• 日本脑炎（Japanese encephalitis）：可见于整个亚洲，偶可在西太平洋群岛流行。已经有疫苗可以应用于人（分别在第0、7、30天给药）。夏季去亚洲乡间的旅游者应接种疫苗，当地临床感染的危险性可高达每周2.1/10 000。放逐者为病情严重、致死的高危人群。接种疫苗1～9天后，有0.1%～1%的人可能发生过敏反应（反应很严重，但很少致命）。除脑炎外，还可出现脊髓和运动神经元病。

• 西尼罗脑炎（West Nile encephalitis）：西尼罗病毒感染通常症状很轻或无症状，可引起无菌性脑膜炎或脑炎，也可伴有脊髓和运动神经元病。该病最初在纽约被诊断，老年人患病后病情最严重，伴有肌力减退甚至弛缓性麻痹。目前，该病在全美国均有流行。

• 东方马脑炎（Eastern equine encephalitis）：该病主要见于美国东海岸的地方性沼泽地，也可见于密歇根的内陆地区。多在夏季和早秋发病。马是病毒侵袭的常见动物。与未经预防接种的马接触是人类发病的高危因素。东方马脑炎是最严重的虫媒病毒性疾病之一，起病急骤，进展迅速，死亡率高，常留有后遗症。尸检可见脑组织坏死性损伤和多形核白细胞浸润。起病后3天内脑脊液中多形核白细胞增多，外周血有白细胞增多伴核左移。

关节炎和皮疹

虫媒病毒常引起真正的关节炎，伴发热和斑丘疹。如辛德毕斯病毒（Sindbis virus），分布在北欧和独联体；曲昆贡亚病毒（chikungunya virus），来源于非洲；罗斯河病毒（Ross River virus），自20世纪初在澳大利亚引起流行性多关节炎。

出血热

病毒性出血热（HF）综合征是一组以血管不稳定、完整性受破坏为表现的疾病。可表现为局部出血、血压下降，甚至休克。出血热综合征常起病急骤，均以发热和肌痛为首发症状，可进展为严重的衰竭、头痛、头晕、畏光、腹痛和（或）胸痛、食欲不振和胃肠道不适。最初体检发现结膜充血、肌肉或腹部触痛、低血压、皮肤淤点、眶周水肿。可有血清转氨酶升高、蛋白尿、血液浓缩。出现休克、多灶性出血和中枢神经系统受累（脑病、昏迷、惊厥）均提示预后不良。早期诊断是关键。采取适当的支持治疗，并可对部分患者进行病毒特异性治疗。

Ⅰ. 拉沙热（Lassa fever）：拉沙热病毒在西非引起地方性流行，人吸入含有慢性感染的啮齿动物的分泌物或排泄物的气溶胶而受到感

染。人与人密切接触也可传播。常缓慢起病，引起明显的全身症状和衰竭。15%～30%的病例有出血。中枢神经系统功能障碍主要表现为惊厥、上肢和舌震颤、小脑征；常见浆膜腔积液，男性常有心包炎；妊娠妇女病死率高，妊娠最后三个月胎儿死亡率达92%。因此，妊娠妇女患本病应终止妊娠。有高水平病毒血症或血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)大于150IU/ml时预后差，应给予利巴韦林，可降低病死率。利巴韦林用法：缓慢静脉滴注，首剂为32mg/kg，随后改为16mg/kg，q6h，4天，继续应用8mg/kg，q8h，6天。

Ⅱ. 南美出血热综合征(阿根廷、玻利维亚、委内瑞拉、巴西)：该综合征与拉沙热表现相似，但血小板减少和出血更常见，中枢神经系统功能障碍则反之。应用抗体治疗阿根廷出血热综合征疗效好，并且有安全、有效的疫苗。利巴韦林可能对于所有南美出血热综合征均有效。

Ⅲ. 裂谷热(Rift Valley fever)：特异性抗体和利巴韦林治疗可能有效。

Ⅳ. 克里米亚-刚果出血热(Crimean-Congo HF)：与其他出血热综合征表现相似，但是可以引起广泛的肝损伤和黄疸。病情严重者应给予利巴韦林。

Ⅴ. 肾病综合征出血热

A. 在欧洲引起肾病综合征出血热的主要病毒是普马拉病毒(Puumala virus)(啮齿动物贮存宿主：棕背鼠)，在亚洲为汉坦病毒(Hantaan virus)(啮齿动物贮存宿主：野鼠)。亚洲每年有10万以上严重病例。严重的肾病综合征出血热分为4期：

1. 发热期：突然发热、头痛、肌痛、口渴。

2. 低血压期：血压下降；相对缓脉；白细胞增多伴核左移、异型淋巴细胞增多、蛋白尿、血管渗漏所致的血液浓缩、肾小管坏死。

3. 少尿期：继续出血；在肾功能开始恢复前少尿期持续3～10天。

4. 多尿期：随着肾功能的恢复，可出现脱水和电解质紊乱。

B. IgM特异性ELISA阳性即可确诊，入院48小时内即可出现阳性。病程早期，血凝块RT-PCR也可呈阳性。

C. 治疗：关键是有效控制休克和肾功能衰竭。对于严重病例，在起病最初4日内应用利巴韦林可以减少病死率

Ⅵ. 汉坦病毒肺综合征(HPS)：该病与啮齿动物暴露史有关，尤其是居所有啮齿动物出入的乡村居民易感。在美国，Sin Nombre病毒感染鹿鼠，是引起汉坦病毒肺综合征的最主要的病毒。

A. 临床表现如下：

1. 前驱期(3～4天；范围在1～11天之间)：发热、肌痛、头晕、全身不适、恶心、呕吐和腹痛。

2. 心肺功能障碍期：心动过速、血压下降、呼吸急促，并出现肺水肿的早期征象。

3. 终末期：迅速出现失代偿表现：严重低氧血症、呼吸衰竭、心搏量减少、心肌抑制、肺血管通透性增加、休克。

B. 实验室检查结果包括血小板减少（一条重要的早期线索）、异型淋巴细胞和核左移，经常伴有白细胞增多、血液浓缩、低蛋白血症和蛋白尿。急性期甚至前驱期血清 IgM 检测可呈阳性。在病程最初的 7～9 天，血凝块或组织 RT-PCR 常呈阳性。

C. 治疗：发病后数小时内给予强化呼吸支持和其他支持治疗是关键。给予升压药物和适量补液纠正休克。

D. 预后：大多数生存 48 小时以上的患者可以痊愈，且不留后遗症。即使给予积极治疗，死亡率仍达 30%～40%。

Ⅶ. 黄热病：黄热病曾发生过大流行。在南美和非洲仍有成百上千的人发病。黄热病引起典型的出血热综合征的表现，并伴有严重肝坏死。病毒血症持续 3～4 天，并可出现黄疸、出血、黑色呕吐物、无尿和谵妄。给流行区游客注射疫苗并控制传播媒介埃及伊蚊（A. aegypti）可阻止疾病传播。

Ⅷ. 登革出血热（DHF）/登革休克综合征（DSS）：先前感染过其他血清型登革病毒的患者可以产生非保护性抗体，再次感染后会导致病情加重。12 岁以后患病的风险明显下降；DHF/DSS 在女性较男性易感，白种人比黑种人病情严重，营养不良具有保护性。DHF 主要表现为出血倾向。DSS 病情更为严重，常因血管通透性增加导致休克。轻症患者在典型登革热 2～5 天后、退热时，出现昏睡、血小板减少和血液浓缩。重症患者出现明显的休克，伴有紫绀、肝肿大、腹水、胸腔积液和消化道出血。休克持续 1～2 天，通常对支持治疗反应好。经过精心的治疗和护理，总病死率可降至 1%。控制疾病的关键是控制蚊传播媒介——埃及伊蚊。

埃博拉病毒和马尔堡病毒感染

病因学　埃博拉病毒和马尔堡病毒是丝状病毒科中两种不同的单链 RNA 病毒。几乎所有的丝状病毒都是非洲病毒，可引起高病死率的严重疾病。由于埃博拉病毒和马尔堡病毒感染后的高病死率和空气的感染性，它们的生物研究安全级别都为四。

流行病学　首例马尔堡病毒感染发生在接触来自乌干达的受感染的非洲绿猴的实验室工作人员中。埃博拉病毒与严重的出血热流行相关。最初的两次流行由不同的病毒亚型所致：扎伊尔，病死率 90%；苏丹，病死率 50%。人与人之间的传播已经得到证实。然而，与对猴的研究结果不同的是，对人的流行病学研究并不能证明空气中的病毒颗粒对

人类的患病起重要作用。贮存宿主仍不明确，应该是非灵长类动物。

致病机理 事实上，两种病毒在所有类型的细胞中均能有效复制，并且病毒复制与细胞坏死相关。急性感染与循环中高滴度病毒水平、抗体产生前的病毒抗原有关，但在死亡的病例中证据不足。病毒体在成纤维细胞、间质细胞和SC组织中大量存在，并且可能通过皮肤破损或是汗腺释放——该推测可以解释与患者密切接触或接触死者能增加传播风险。循环中高水平的前炎性介质可加重疾病恶化。

临床表现 潜伏期7～10天，疾病急骤，表现为发热、头痛、严重肌痛、恶心、呕吐、腹泻、极度衰弱和抑郁。5～7天时出现斑丘疹，随后出现脱皮。粘膜和皮肤均可有出血。10～12天后发热停止，患者有所恢复，但是可能复发和并发继发性细菌感染。

实验室检查 早期常见白细胞减少，随后出现中性粒细胞增多。可出现血小板减少、DIC和血清转氨酶、淀粉酶升高。蛋白尿和肾衰的发生与休克成比例。

诊断 抗原检测ELISA、病毒分离或RT-PCR可检测到血中高浓度的病毒。恢复期可检测到抗体。

Rx 治疗

支持治疗效果不佳。但是对恒河猴的研究提示Ⅶa因子/组织因子抑制剂可能提高生存率。

（武楠 译，魏来 校）

113 真菌感染

概论

酵母型真菌(如：念珠菌属，隐球菌属)镜下呈现圆形、出芽状；霉菌型真菌(如：曲霉菌属，酒曲菌属)则呈菌丝状。双态性真菌(如：组织胞浆菌属)在组织中呈球形，培养状态下则呈霉菌型。致病性真菌为腐生性并通过一种优先途径感染宿主，如：吸入、皮肤接种、角膜。真菌感染的人-人传播(癣菌病除外)并不常见。

抗真菌治疗

外用药物

1. 咪唑类和三唑类(如：克霉唑、酮康唑、咪康唑)：抑制真菌细胞

壁内麦角固醇的合成。

2. 多烯大环内酯类(如:制霉菌素、两性霉素B混悬液):与真菌胞膜上的固醇结合,增加胞膜通透性。

3. 其他外用药物(如:特比萘芬、环吡司胺)。

全身用药

灰黄霉素 治疗某些皮肤癣菌病;与华法林、苯巴比妥有相互作用。

特比萘芬 250mg/d可有效治疗甲真菌病和皮肤真菌病,该剂量可获得与伊曲康唑相当且优于灰黄霉素的疗效。特比萘芬可降低环孢素的血药浓度。西咪替丁可升高特比萘芬的血药浓度,利福平则相反。

咪唑类和三唑类 酮康唑是应用最为广泛的咪唑类抗真菌药物。三唑类药物包括氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑及试验药:泊沙康唑和雷夫康唑。与咪唑类相比,三唑类对人体激素合成影响更小,肝毒性更小。药物相互作用最常见于伊曲康唑、酮康唑。全部唑类均有潜在胚胎毒性与致畸性。

伊曲康唑 用于治疗芽生菌病、组织胞浆菌病、皮肤念珠菌病、球孢子菌病、孢子丝菌病、假性阿利什霉病、甲真菌病、皮肤癣菌病、花斑癣及无痛性曲霉菌病。

• 肝脏代谢,血清中其水性代谢产物具有半效抗真菌活性。

• 用药前应充分考虑多种药物相互作用及禁忌药物。

• 胶囊更经济且胃肠道不良反应较口服溶液剂更小的。

• 口服溶液剂与静脉制剂中所含的环糊精通过肾脏排泄,但不从胃肠道吸收。

• 食物对胶囊剂型的吸收有三倍的促进作用,但降低口服混悬液的吸收率。

• 脑脊液中药物浓度极低。

• 血药浓度可用于监测口服吸收率。

氟康唑 用于治疗念珠菌、隐球菌感染。在芽生菌病、组织胞浆菌病和孢子丝菌病的治疗中,其疗效略逊于伊曲康唑。对曲霉菌病和毛霉菌病无效。

• 半衰期31小时,可每日用药1次。

• 不同于伊曲康唑,其吸收不受食物、胃酸影响;对其他药物的肝内代谢影响较小。

• 80%药物在尿中以原型排泄;肌苷清除率严重降低的患者应减少药量。

• 对脑脊液及其他体液渗透性好。

伏立康唑　适应证同氟康唑、伊曲康唑。

• 处方前应充分考虑药物相互作用(与伊曲康唑类似)及禁忌药物。

• 吸收率高,肝脏代谢完全,肝功能不全患者应调整剂量。

• 由于静脉制剂中的环糊精通过肾脏排泄,肌苷清除率小于50ml/min的患者应口服用药。

• 对脑脊液渗透性好。

棘白菌素类抗真菌药

• 目前市售的唯一的棘白菌素类抗真菌药:卡泊芬净,仅限静脉用药。作用机理为抑制真菌细胞壁中β-1,3-葡聚糖的合成,对近平滑念珠菌以外的其他念珠菌均有效。

• 药物相互作用较少:环孢霉素A可使其水平升高。

• 对脑脊液渗透性差。

两性霉素B

• 对组织胞浆菌病、芽生菌病、副球孢子菌病、念珠菌病和隐球菌病疗效最好;对曲霉菌病、球孢子菌病、关节外孢子丝菌病及毛霉菌病疗效次之。

• 该药可导致发热反应。预服阿司匹林、扑热息痛或氢化可的松可减轻寒战与发热。并应溶于5%葡萄糖中2~4小时后应用。

• 氮质血症常见,应为患者预输生理盐水。

• 副反应:贫血、低钾血症、肾小管酸中毒。

• 脂质制剂肾毒性低,但仍有输液反应。无证据显示其抗真菌疗效优于传统剂型。

念珠菌病

病原学　念珠菌属(光滑念珠菌除外)在组织中呈带假菌丝(一种呈藕节状、伸展的分支状结构)的酵母型。最常见的是白色念珠菌及紧密相关的都柏林念珠菌。它们可导致粘膜病及半数的侵入性疾病,血清中的芽管可用于快速诊断检测。热带念珠菌、近平滑念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌及其他种类是另外半数侵入性疾病的病因,常与血管内导管的使用有关。

致病机理

• 念珠菌是口腔、阴道、粪便内常见的共栖菌,应用广谱抗生素后促进其集群与增殖。

• 侵入性感染之前往往先有念珠菌集群的增加。皮肤、粘膜破损时,侵入深部组织。

• 低体重新生儿、中性粒细胞低下病人、应用大剂量糖皮质激素及

其他防御机制受伤的患者对血源性播散尤其易感，常见受累器官包括视网膜、肾脏、脾脏与肝脏。

临床特征

1. 鹅口疮：口腔及咽部粘膜可见散在或融合的粘着性白斑。常见于新生儿期、糖尿病患者、HIV 感染及应用抗生素后。

2. 外阴阴道念珠菌病：瘙痒、溢液、性交困难；常见于 HIV 感染者、妊娠三个月及抗生素治疗后。

3. 皮肤念珠菌病：间擦部位红色浸渍、甲沟炎、龟头炎及肛周瘙痒。

4. 食管念珠菌病：胸骨后疼痛或吞咽时阻塞感。

5. 尿道念珠菌病：常由留置导尿管引起。尿道阻塞时可致膀胱炎、上尿道疾病。

6. 念珠菌血症：常由侵入性导管所引起。

a. 非中性粒细胞低下患者：拔管后即可痊愈。若发生视网膜播散，可进一步发展为视网膜脱离、玻璃体脓肿及播散至前房。患者可出现视力模糊、眼痛或盲点。因此，为减少视网膜受累的风险，应采取系统性抗真菌治疗。

b. 中性粒细胞低下患者：肝脾念珠菌病常见于中性粒细胞减少症恢复期的急性白血病患者，缘于门静脉和静脉循环的肠道播散。发热、碱性磷酸酶水平升高、影像学可见多发小脓肿有助于诊断。红色斑丘疹的皮损可形成坏死中心。

7. 其他：肺炎、心内膜炎、糖皮质激素注射后无痛性关节炎、腹膜透析导管相关性腹膜炎。

诊断

- 涂片见假菌丝及培养证实。
- 念珠菌酵母细胞及假菌丝是唯一革兰染色阳性的真菌。
- 单纯培养下念珠菌生长良好，集群定殖除外（与真实的感染情况相反）。
- 高危患者的侵入性念珠菌病可见多部位标本培养阳性。

Rx 治疗

- 皮肤念珠菌病：局部应用唑类或制霉菌素。
- 外阴阴道念珠菌病：唑类阴道栓剂或口服氟康唑（150mg，1/d）。
- 鹅口疮：克霉唑含片（5/d）或氟康唑（100mg/d）。
- 食管念珠菌病：氟康唑（100～200mg/d）。无效则改用伊曲康唑或两性霉素 B。
- 深部念珠菌病

1. 非中性粒细胞低下患者：拔管并氟康唑（400mg/d，至体温正常后2周）。或两性霉素B（0.5mg/kg，1/d）、卡泊芬净（首剂70mg，静脉点滴50mg/d）。

2. 中性粒细胞低下患者：两性霉素B（0.5～0.7mg/kg，1/d）。持续用药直至体温正常和无中性粒细胞减少2周。中性粒细胞减少症再次发作期间常可复发。

3. 取出异物（如导管）；可行的话对感染组织进行清创。

• 克柔念珠菌与平常假丝酵母在体外对氟康唑有耐药性；光滑念珠菌中度敏感。

预防

• 异基因骨髓移植受者预防性应用氟康唑（400mg/d，1/d，70d或直至术后）可降低深部念珠菌病发生率。

• 急性白血病和其他中性粒细胞减少患者预防性用药仍有争议，而术后高危患者则可能获益。

• HIV感染患者一般不应长期预防性用药来减少粘膜皮肤念珠菌病的复发，因为有突发氟康唑抵抗的可能。

曲霉病

病原学 曲霉是一种霉菌，菌丝分隔、分支，直径约2～4μm。烟曲霉是曲霉病最常见的病原菌。

致病机理

• 致病性曲霉菌广泛分布于周围环境。

• 吸入曲霉常见，但很少发病。

• 90%以上的曲霉病患者具备以下3种风险因素中的2种：(1)中性粒细胞减少（<500/μL）；(2)超生理剂量应用糖皮质激素；(3)其他免疫抑制剂用药史。

• 侵袭性曲菌病的特点包括：菌丝侵入血管、血栓形成、坏死及出血性梗死。

临床特征

1. 过敏性支气管肺曲霉病（ABPA）：

a. 可见于糖皮质激素依赖性哮喘及囊性纤维病患者。

b. 间断性喘鸣、支气管阻塞导致的肺浸润、嗜酸性粒细胞增多、咳痰。

2. 曲霉肿：在肺囊肿或空洞中形成的菌丝球，常见于上叶，但不侵犯组织。

3. 支气管内腐生性肺曲霉病：曲霉菌定殖于慢性肺疾病患者支气

管内，导致慢性咳嗽伴咯血。

4. 侵袭性曲霉病：

a. 进展迅速的肺实变，并可直接扩散及经血行播散至肺、脑和其他器官；中央梗死、周围水肿或出血的结节（晕征）；骨髓功能回复后，核心形成空洞（新月征）。

b. 鼻损害可迅速累计鼻窦、眶或面部。

5. 具有免疫功能的曲霉鼻窦炎患者：三种临床表现

a. 慢性感染的鼻窦内可见无侵袭性的真菌球。

b. 侵袭入眶和脑组织的慢性肉芽肿性炎。

c. 过敏性真菌性鼻窦炎。

6. 曲霉病与 HIV：常表现为伴发热、咳嗽、呼吸困难的肺部疾病。

诊断

• 从痰液或支气管肺泡灌洗液反复分离出曲霉菌提示其定殖或感染。对于免疫缺陷的肺炎患者（见前文所述危险因素），即使一次检查为阳性也应考虑侵袭性曲霉病。

• 病变部位活检示：组织学及培养发现病原菌。

• 过敏性支气管肺曲霉病时可见针对曲霉菌抗原的 IgE 抗体。

• 疾病早期，血清半乳甘露聚糖抗原敏感性差；并常有假阳性。

Rx 治疗

• 抗真菌药物对支气管内或空洞内曲霉病（曲霉肿）患者无效。严重咯血者可考虑肺叶切除术。

• 过敏性支气管肺曲霉病：根据需要可短期应用糖皮质激素。预防性应用伊曲康唑对一些患者有益。

• 侵袭性曲霉病：静脉应用伏立康唑（首剂与次剂 6mg/kg，2/d；以后 4mg/kg，2/d）优于两性霉素 B。临床改善后可考虑口服伏立康唑（200mg，2/d）。两性霉素脂质体（5mg/kg，每日）与传统两性霉素 B 等效且毒性更小。伊曲康唑（200mg，2/d）可用于伴有无痛性或缓慢进展的次严重免疫抑制患者。仅当其他治疗均无效时可考虑应用卡泊芬净（首剂 70mg，以后 50mg/d）。

• 窦内真菌球或过敏性真菌性鼻窦炎可采用手术疗法。系统用药无效，但过敏性鼻窦炎者可术后应用慢性抑制治疗。

隐球菌病

病原学 新型隐球菌通过出芽复制，形成圆形、酵母样细胞。在宿主体内和某些培养基上，每个细胞均被一个大的多糖荚膜包围。

流行病学 病原见于鸽子排泄物中(血清A型和D型)与桉树周围枯枝落叶层中(新型隐球菌的格特变种,血清B型);该病与HIV感染、糖皮质激素或免疫抑制药物治疗、其他细胞免疫抑制密切相关。

致病机理 多数病例通过吸入途径造成肺部感染,并可无症状血行播散至脑。

临床特征

1. 肺部表现

a. 肉芽肿反应性损伤

b. 除40%患者有胸痛、20%咳嗽外,常无症状。

c. 胸部X线片可见一个或多个致密、边界清晰的浸润灶。

d. 隐球菌脑瘤:常见于免疫功能正常的患者;与新型隐球菌的格特变种感染有关。

2. 脑膜脑炎:最常见的临床表现。HIV感染患者常常临床表现较少(头痛、发热除外)。

a. 早期:头痛、恶心、痴呆、易怒、意识错乱、视力模糊、蹒跚步态。

b. 1/3患者确诊时即有视神经乳头水肿;1/4病例有颅神经麻痹。

c. 随病情进展可出现昏迷加深、脑干受压。

3. 皮肤损伤

a. 见于10%患者

b. 与播散性隐球菌病有关

c. 丘疹增大伴中央变软、溃疡形成

4. 其他表现:溶骨性损害、前列腺炎、眼内炎、肝炎、心包炎、心内膜炎、肾脓肿。

诊断

• 半数以上患者脑脊液离心沉淀涂片后印度墨水染色可见带荚膜的酵母菌。非艾滋病患者的脑脊液葡萄糖水平降低、蛋白含量增高、淋巴细胞为主的细胞增多。

• 取组织样品进行培养并经乌洛托品-银或定期酸-雪夫染色。根据需要可进行脑脊液、血液、尿液、痰液培养。

• 乳液凝集试验检测脑脊液、血清中隐球菌荚膜抗原。

Rx 治疗

1. HIV感染者:两性霉素B(0.7～1.0mg/(kg·d))至少两周。临床状况稳定后可改为氟康唑(400mg/d)。脑脊液培养阴性者应再次确证。至少10周的总疗程之后,是否应用氟康唑(200mg/d)尚无定论。

2. 血清 HIV 阴性患者

a. 脑膜炎:两性霉素 B(0.6～0.7mg/d)至培养阴性(至少 10 周)。氟康唑(400mg/d)一般推荐用 6～12 个月疗程。停药前应达到最小治疗终点:培养转化、脑脊液葡萄糖水平正常化及抗原滴度下降。

b. 肺隐球菌病:氟康唑 6～12 个月。

毛霉病

病原学 毛霉病主要由根霉菌属、根毛霉属和小克银汉霉属引起。组织中,该类真菌具有很少分隔、宽而直径不一的菌丝。

流行病学 根霉菌属与根毛霉属在周围环境中广泛存在。高危患者包括:糖尿病患者、器官移植者、血液系统恶性肿瘤患者及长期接受去铁胺(可螯合铁而为真菌所利用)治疗者。

病理学 真菌菌丝侵犯血管致缺血性或出血性坏死。

临床特征

1. 鼻和鼻窦疾病

a. 低热、鼻窦钝痛、鼻充血、少量血性分泌物。

b. 可进展为复视、高热、意识模糊、失明。

c. 单侧眼球运动减少、结膜水肿、突眼、患侧鼻甲灰黑或坏死。

d. 严格限于硬腭中线的坏死区域。

2. 肺毛霉病

a. 进行性重症肺炎伴高热、中毒症状。

b. 大片浸润区,可伴中央坏死及空洞形成。

c. 近肺门空洞可致致死性咯血。

d. 肺内血行播散、肺外可达脑及其他器官。

e. 常于 2 周内死亡。

3. 胃肠及皮肤毛霉病如前所述。

诊断 活检取感染部位组织,进行组织学检查及培养(尽管培养常为阴性)。鼻窦炎术前可经影像学评估病变程度。

Rx 治疗

• 控制血糖、尽量减少免疫抑制药物的应用。

• 行广泛清创术。

• 静脉应用最大耐受剂量的两性霉素 B 脱氧胆酸制剂(1.0～1.5mg/(kg • d))或脂质体制剂(5mg/(kg • d))至疾病停止进展(病程,10～12 周)。

• 肺、胃肠道或播散性毛霉病患者存活率极低。半数颅面部感染患者经治疗合理可治愈。

组织胞浆菌病

病原学　荚膜组织胞浆菌的荚膜变种是一种无荚膜的二态真菌，其菌丝可产生大小两种孢子。

流行病学　该病流行于大西洋东南部及中部地区、美国中部、拉丁美洲。该真菌可见于潮湿尤其富含某些鸟类、蝙蝠排泄物的土壤中。

致病机理与病理学　小分生孢子或小孢子被吸入肺泡后转化为出芽形式。其肉芽肿反应类似结核病；在一小部分患者可进展或播散。

临床特征

1. 急性肺组织胞浆菌病

a. 无症状或轻度呼吸道疾病表现：咳嗽、发热、肺门腺病、肺炎。

b. 偶尔出现结节性红斑、多形性红斑、亚急性心包炎。

2. 组织胞浆菌病相关性纵隔纤维化(少见)：肺门淋巴结干酪样坏死、纤维化；进行性纤维化逐渐包裹纵隔结构。

3. 慢性肺组织胞浆菌病

a. 最常见于40岁以上、有吸烟史或肺气肿的男性。

b. 咳嗽加重、体重下降、盗汗、肺尖部纤维结节样浸润、空洞、肺气肿及肺大泡形成。

c. 1/3的患者可自发病情稳定或好转。其余患者在数月或数年内可死于肺源性心脏病、细菌性肺炎或组织胞浆菌病。

4. 播散性组织胞浆菌病

a. 发热、消瘦、淋巴结病、肝脾肿大、全血细胞减少。

b. 其他表现：皮肤损害(尤其见于HIV感染)、硬化性粘膜溃疡、眼病。

诊断　很难从血中分离到组织胞浆菌。可采用裂解-离心技术并于30℃培养至少2周。肺及播散性的其他病变部位可用于培养。

• 血或支气管肺泡灌洗液涂片姬姆萨染色、感染组织乌洛托品银染。

• 血液或尿液中组织胞浆菌抗原检测可用于诊断与检测治疗效果。

℞ 治疗

• 急性肺组织胞浆菌病：无需治疗。

• 纵隔纤维化：血管支架放置术，预后差。

• 免疫抑制、重症及合并中枢神经系统疾病患者的播散性或慢性肺组织胞浆菌病：静脉应用两性霉素 B(0.5mg/(kg·d))，临床好转后改为伊曲康唑(200mg，bid)。HIV 感染者应终身治疗。

• 免疫功能正常的患者：伊曲康唑 6～12 个月或两性霉素 B 10 周。

球孢子菌病

病原学 粗球孢子菌在培养基中呈霉菌型，在组织中呈非芽生的球形(内孢囊)。成熟的内孢囊破裂，释出的内生孢子可继续形成成熟的内孢囊。节孢子是一种厚壁、桶样的孢子，产生于霉菌型的菌丝。

流行病学 粗球孢子菌为土壤腐生性，分布于美国(加利福尼亚、亚利桑那、得克萨斯)、墨西哥、中美洲及南美洲的干旱地区。

致病机理与病理学 吸入源自土壤、风媒传播的节孢子而感染。在宿主组织中激起肉芽脓肿，常伴干酪样坏死。

临床特征

1. 原发性肺部感染：吸入后 10～14 天发病，40%的患者有症状。

a. 发热、咳嗽、胸痛、不适；结节性红斑，多形性红斑及其他高敏反应。

b. 胸片示：浸润影、肺门腺病、胸腔积液。

c. 外周血嗜酸性粒细胞轻度增多。

d. 数天至 2 周可好转。

2. 慢性纤维空洞性肺部病变：慢性薄壁性空洞；半数患者无症状。其他伴咳嗽、咯血、咳痰及体重下降。

3. 播散性感染

a. 常见于细胞免疫抑制患者(如：何杰金病、HIV 感染)、孕妇、某种族或人种。

b. 发热、不适、肺门或气管旁淋巴结病、血沉增快。

c. 骨骼、皮肤(斑丘疹)、皮下组织及关节损害。

d. 慢性脑膜炎：无痛性发病，脑脊液涂片与培养阴性，但补体结合试验可检测到抗体。

诊断

• 组织涂片和培养。警惕实验室感染的发生。核酸杂交用于确证该菌安全、准确。

• 血清学：(1)乳胶凝集试验与琼脂凝胶扩散试验可用于筛查；(2)补体结合试验通过检测脑脊液可确证并进行抗体定量；(3)播散性感染常为阳性结果，单发性肺空洞或原发性肺感染多为阴性。

℞ 治疗

• 单发性空洞：咯血或反复感染者可行切除术。

• 原发性肺炎：观察病情或两性霉素 B(0.5～0.7mg/(kg·d)，IV)，随后改用伊曲康唑(200mg，bid，PO)或氟康唑(400mg/d，PO)。

• 播散性和(或)快速进行性肺炎：初始应用两性霉素 B，随后(随病情好转 2～3 个月后)改用伊曲康唑或氟康唑(剂量如前)。

• 无痛性播散性感染：可以口服用药开始治疗。

• 脑膜炎：氟康唑(400～800mg/d)，可选择应用鞘内注射两性霉素 B。

预后 播散性球孢子菌病患者彻底治愈后仍需监测预后。

芽生菌病

皮炎芽生菌是一种双相真菌，分布于美国东南部、中部、中大西洋州及加拿大的安大略省、马尼托巴省。该菌为非常见致病菌。从土壤、腐败的植物、腐朽的木材中吸入后可致原发性肺部感染，虽可自行吸收消散但可并发血行播散。无痛性播散性芽生菌病可出现发热、咳嗽、体重下降、胸痛、皮肤损害、溶骨损害。该病可能伴发艾滋病。

诊断 临检样品涂片或痰液、脓液、尿液培养。也可采用核酸杂交法。

℞ 治疗

因存在播散的高危风险，每位患者均应接受治疗。快速进行性或重症患者应予两性霉素 B；病情稳定后(10～12 周)改为伊曲康唑(400mg/d，6～12 个月)。中枢神经系统芽生菌病初始应用两性霉素 B，10～12 周及总剂量达 2.5g 后改为氟康唑(800mg/d，6～12 个月)。多数无痛性感染可采用伊曲康唑(400mg/d，6～12 个月)。总死亡率多低于 15%；伴发艾滋病者超过 50%。

副球孢子菌病

副球孢子菌病(南美芽生菌病)由巴西副球孢子菌引起，该菌是一种双相真菌，可从环境吸入感染，分布于南美洲、中美洲和墨西哥。患者口腔、口咽、喉、鼻可出现硬结性溃疡；淋巴结肿大、破溃；皮肤及生殖器损害；咳嗽；体重下降；呼吸困难；胸片示片状肺炎。

诊断 组织学检查及感染组织的培养。

治疗

多数病例:伊曲康唑(200～400mg/d)至少一年。严重病例:初始用两性霉素 B,随后据血清学反应调整。

马尔尼菲青霉病

马尔尼菲青霉菌是东南亚地区晚期艾滋病患者机会性感染的主要致病菌。通过吸入孢子感染。该双相真菌类似于组织胞浆菌,但不出芽。琼脂中生长可形成红色色素。在多数病例出现时,多已播散至骨髓、肝、脾、皮肤或骨。

治疗

两性霉素 B,至出现临床好转;随后,伊曲康唑(400mg/d,8 周;随后 200mg/d 维持治疗)。

镰刀菌病

镰刀菌属可引起免疫功能正常患者外伤处蜂窝织炎与坏疽;在免疫功能缺陷者尤其是中性粒细胞减少症患者则可引起播散性镰刀菌病。多数病例无明显入侵途径。2/3 患者可有皮肤损害;红斑丘疹可有中央坏死。59%病例血培养阳性;相比之下,曲霉病或毛霉菌病血培养很少出现阳性结果。

治疗

伏立康唑或两性霉素 B。

马拉色菌感染

糠秕马拉色菌属于皮肤正常菌群,可引起花斑癣(糠疹)。导管获得性马拉色菌败血症可见于接受静脉输注脂肪乳剂者(尤其是新生儿),拔管后可治愈。

假性阿利什霉病

波氏假性阿利什霉(霉样真霉属)可致临床表现及组织学改变,与曲霉菌所致难以区分。二者均呈现组织血管内菌丝。

诊断 组织学检查与培养试验确证。

治疗

免疫缺陷宿主治疗反应差。两性霉素B疗效差。伏立康唑和伊曲康唑是最佳选择。外科引流或清创术可能有效。

孢子丝菌病

申克孢子丝菌是一种双相真菌，腐生于植物。通过微小外伤接种于皮下组织引发感染。尤其常见于花匠、园丁、护工。

临床特征

- 淋巴管型孢子丝菌病：最常见，皮肤侵入处可见无痛性红色丘疹，可进展为沿近端淋巴管分布的类似结节。
- 斑块型孢子丝菌病：局限于皮肤侵入处的斑丘疹性肉芽肿。
- 皮肤以外部位：肺脏也被认为是感染途径。

诊断 培养或组织活检

治疗

皮肤孢子丝菌病：伊曲康唑(100～200mg/d)或碘化钾溶液。皮肤外孢子丝菌病：伊曲康唑(200mg，bid)，但两性霉素B更有效。

皮肤癣菌病

详见第62章“常见皮肤病”

（刘志达 译，魏来 校）

114 肺囊虫感染

肺囊虫是一种肺部机会性病原真菌，是免疫缺陷宿主肺炎的重要病因。与大多数真菌不同的是肺囊虫无麦角固醇，因此对抑制麦角固醇合成的抗真菌药物不敏感。其发育阶段包括小营养型、含多大八个囊内体的孢囊型及中间态的前囊型。

流行病学

肺囊虫呈世界性分布。多数3～4岁的健康儿童均已有该真菌的暴露史。空气传播与人-人传播已被证实。

致病机理

细胞及体液免疫缺陷是肺囊虫性肺炎的易感因素。HIV感染者

尤其高危而且当CD4+T细胞计数低于200/μL时，该风险显著增高。其他高危人群包括：接受免疫抑制治疗（尤其是糖皮质激素）的癌症患者、器官移植者及其他疾病的患者；营养不良的早产儿；原发性免疫缺陷症患儿。该菌被吸入后紧密粘附于肺泡Ⅰ型细胞，但位于胞外。伴随宿主免疫抑制，肺囊虫繁殖并充满整个肺泡，进而导致肺泡-毛细血管通透性增加及肺泡Ⅰ型细胞受损。组织学可见肺泡内充满泡沫状的空泡型渗出物。重者可致间质水肿、纤维化和透明膜形成。

临床及实验室特征

患者可出现呼吸困难、发热和干咳。非HIV感染者于糖皮质激素减量后出现症状并持续1～2周。HIV感染者常患病数周或更长，症状更轻微。查体可见呼吸急促、心动过速和发绀，但肺部检查无显著变化。低氧血症、肺泡-动脉氧分压增大、呼吸性碱中毒明显。镓扫描阳性：肺部非特异性摄入增加。血清乳酸脱氢酶升高，但无特异性。胸片可见典型的始于肺门区域的双侧弥漫性浸润。其他表现（如：结节性密度增高影、空洞性损害）也有报道。也可能出现气胸。鲜有弥散性感染病例的报道，主要见于接受喷他脒雾化治疗的HIV感染者。淋巴结、脾、肝、骨髓最常受累。

诊断

组织病理染色可明确诊断。乌洛托品银、甲苯胺蓝和甲苯酚紫可选择性地染色肺囊虫孢囊。瑞氏-姬姆萨可染色各个发育阶段的胞核。单克隆抗体免疫荧光可增加诊断敏感度，但PCR扩增其DNA最为敏感。关键是选择合适的标本进行检测。HIV感染者为病原体负荷高且可通过诱导痰诊断。但是，纤维支气管镜加支气管肺泡灌洗液（BAL）仍是诊断的主要依据。仅当BAL结果为阴性时，才采用经支气管活检及开胸肺活检。

病程和预后

广泛性肺泡损害前进行治疗最为有效。HIV感染者病程一个月时的死亡率为15%～20%，一年时为50%～55%。需机械通气者（60%）及非HIV感染者（40%）死亡率高。低氧血症程度有助于判断预后。

Rx 治疗

根据病情，患者可分为轻度（正常呼吸状态下，PaO_2＞70mmHg或PAO_2-PaO_2＜35mmHg）、中到重度（PaO_2≤70mmHg或PAO_2-PaO_2≥35mmHg）。复方新诺明（TMP-SMX）适用于所有患者。其剂

表 114-1 肺囊虫病的治疗

药物 剂量 入路	不良反应
首选[a]	
复方新诺明(甲氧苄氨嘧啶 5mg/kg,磺胺甲基异噁唑[b]25mg/kg)每 6～8 小时一次,口服或静脉	发热、皮疹、血细胞减少、肝炎、高钾血症、胃肠道功能紊乱
其他药物[a]	
甲氧苄氨嘧啶 5mg/kg,每 6～8 小时一次,与氨苯砜联用 100mg,每日一次,口服	溶血(葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷)、高铁血红蛋白血症、发热、皮疹、胃肠道功能紊乱
阿托伐醌 750mg,每日两次,口服	皮疹、发热、胃肠道及肝功能障碍
克林霉素,300～450mg,每 6 小时一次,口服,或 600mg,每6～8 小时一次,静脉输入,联用药物包括伯氨喹,15～30mg,每日一次,口服,或喷他脒,3～4mg/kg,每日一次,静脉输入	溶血(葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷)、高铁血红蛋白血症、皮疹、结肠炎、中性粒细胞减少 高血压、氮质血症、心律失常、胰腺炎、血糖代谢障碍、低钙血症、中性粒细胞减少、肝炎
三甲曲沙 45mg/m², 每日一次,静脉输入,与甲酰四氢叶酸[c] 联用,20mg/kg,每 6 小时一次,口服或静脉输入	血细胞减少、周围神经病变、肝功能障碍
辅助用药	
泼尼松 40mg,每日两次,连用 5 天;40mg,每日一次,连用 5 天;20mg,每日一次,连用 11 天;口服或静脉输入	免疫抑制、消化性溃疡、高血糖症、情绪改变、高血压

[a] 非 HIV 感染者用 14 天;HIV 感染者用 21 天

[b]等量于 2 片加倍浓度药片(一片含 160mg 甲氧苄氨嘧啶与 800mg 磺胺甲基异噁唑)

[c]甲酰四氢叶酸可预防三甲曲沙所致的骨髓毒性

表 114-2 肺囊虫病的预防[a]

药物 剂量 入路	注 释
首选	
复方新诺明，一片加倍或单倍浓度药片，每日一次，口服[b]	曾有轻中度副反应的患者仍可应用复方新诺明
其他药物	
氨苯砜 50mg，每日两次或 100mg，每日一次，口服	—
氨苯砜 50mg，每日一次，口服，联用乙胺嘧啶 50mg，每周口服；及甲酰四氢叶酸 25mg，每周口服	甲酰四氢叶酸可预防三甲曲沙所致的骨髓毒性
氨苯砜 200mg，每周一次，口服，联用乙胺嘧啶 75mg，每周口服；及甲酰四氢叶酸 25mg，每周口服	甲酰四氢叶酸可预防三甲曲沙所致的骨髓毒性
喷他脒 300mg，每月一次，Respirgard-Ⅱ喷雾器吸入	不良反应包括咳嗽、支气管痉挛
阿托伐醌 1500mg，每日一次，口服	—
复方新诺明，一片单倍浓度药片，每周三次，口服	曾有轻中度副反应的患者仍可应用复方新诺明

[a] 不良反应列表详见表 114-1

[b] 一片加倍浓度药片含 160mg 甲氧苄氨嘧啶与 800mg 磺胺甲基异噁唑

量、不良反应及其他疗法，详见114-1表。轻、中度患者，备选方案包括甲氧苄氨嘧啶与氨苯砜联用或克林霉素与伯氨喹联用。阿托伐醌疗效不及复方新诺明，但耐受性更好。非肠道喷他脒用于中重度感染，但对于HIV感染者及非HIV感染者，毒性均太大。其他选择还有：克林霉素与伯氨喹或三甲曲沙联用。逐渐减量地应用糖皮质激素对于中重度卡氏肺囊虫感染的HIV感染者可作为辅助治疗，以降低治疗初期呼吸功能恶化的风险。糖皮质激素在其他患者中的应用尚需进一步评价。

预防

CD4＋细胞数低于200/μL的HIV感染者、有口咽念珠菌病史者应采取主要预防措施。有关其他免疫缺陷患者的预防，指南中仍不明确。肺囊虫病康复者应采取次要预防措施。HIV感染者经常规抗逆转录病毒治疗后，一旦CD4＋细胞数升至200/μL以上并保持3个月以上，则主要、次要预防措施均可停止了。对于预防用药详见表格114-2。复方新诺明可用于主要预防与次要预防，也可用于治疗弓形体病和某些细菌性感染。

（刘志达 译，魏来 校）

115 原虫感染

疟疾

流行病学 疟疾(malaria)是人类最重要的寄生虫病，全世界感染人数超过10亿，每年死亡100万～300万人。

病原学 人类疟疾几乎均由四种疟原虫感染所致，即恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫和三日疟原虫。大多数重症和死亡病例发生在非洲、新几内亚和海地。间日疟原虫在中美洲和印度次大陆比较常见。在南美洲、东亚和大洋洲，恶性疟原虫和间日疟原虫的流行相似。三日疟原虫比其他疟原虫少见，但在大多数地方性流行区特别是撒哈拉以南被发现。

发病机制

• 雌性按蚊吸血时将唾液腺中的疟原虫子孢子(sporozoites)注入人体。子孢子随血流进入肝脏开始无性繁殖，产生大量裂殖子(merozoites)进入血流，侵犯红细胞并成为滋养体(trophozoites)。不断消耗和降解细胞内蛋白(主要是血红蛋白)后，滋养体转变为裂殖体(schizonts)。随着红细胞的破裂，裂殖子又可侵犯其他红细胞而开始新一轮循环。

• 在间日疟原虫或卵形疟原虫感染，肝细胞内部分疟原虫处于静止形式，称为休眠子(hypnozoites)，3 周到 1 年后可以导致疟疾复发。

• 经过一系列无性繁殖周期(恶性疟原虫)或直接从肝脏释出(间日疟原虫、卵形疟原虫和三日疟原虫)以后，某些疟原虫发育为长期存活的有性形态即配子体(gametocytes)。雌性按蚊叮咬摄入血液后，雌雄配子体在按蚊的中肠发育成熟并开始新一轮传播。

• 感染恶性疟原虫的红细胞可以粘附于小静脉和毛细血管内皮细胞，也可以粘附于未被感染的红细胞形成玫瑰花结，粘附于其他被感染红细胞出现凝集反应。其结果是重要器官内恶性疟原虫隐居(sequestration)，导致检测外周血原虫血症会低估体内疟原虫的数量。隐居是恶性疟致病的关键，但并不发生于其他三种"良性"疟疾。

• 在未经免疫的个体，疟原虫感染会激发宿主的非特异性防御机制，如脾脏的过滤清除功能。重复发作后，特异性免疫反应不断增强并限制原虫血症的程度。一段时间后，患者获得对疟疾的免疫，但仍然易于受到感染。地方性流行区较为常见的遗传性疾病(如镰状红细胞病、地中海贫血和 G6PD 缺乏症)对疟疾引起的死亡具有保护作用。

临床特征

• 疟疾的首发症状是发热和其他非特异性表现，如头痛、乏力、肌痛。恶心、呕吐和直立性低血压也很常见。

• 脾脏可以肿大并伴之以轻微贫血、肝大和黄疸。

• 间日疟原虫和三日疟原虫感染会出现有规律的周期性发热。

• 重症恶性疟会导致多器官功能异常。

1. 脑型疟：昏迷、反应迟钝、谵妄、没有神经定位体征的脑病。癫痫发作在儿童常见。

2. 黑尿热：严重的溶血、血红蛋白血症、肾功能衰竭。

3. 诊断性体征缺乏：低血糖，在儿童和孕妇尤为重要，奎宁和奎尼丁治疗可以加重低血糖。可以出现乳酸酸中毒、非心源性肺水肿、肾衰竭、严重贫血和凝血异常，重症黄疸和肝功能异常。

• 热带性脾肿大：对反复疟疾感染的异常免疫反应。以巨脾和程度稍轻的肝肿大为特征。病人存在腹部包块和腹部下坠感。

• 妊娠期疟疾：孕妇重症疟疾病例并不常见。早产、死产、低出生体重儿和胎儿窘迫是常见的结果。

• 儿童疟疾：大多数死于疟疾的患者是儿童。抽搐、昏迷、低血糖、酸中毒、严重贫血出现的比例较高。

• 输血疟疾：与自然获得性疟疾相比，输血疟疾的潜伏期较短。

诊断

疟疾的诊断需要在外周血涂片上找到疟原虫的无性繁殖型。吉姆

萨染色最为常用,其他染色方法如瑞氏染色也可使用。应检查厚薄两种血涂片,与薄涂片相比,厚血涂片可以多富集疟原虫20～40倍从而增加诊断的敏感性。如果临床高度怀疑疟疾而首次血涂片阴性,则应该连续两天每12～24小时重复一次。

快速的以特定抗体为基质的诊断纸条和诊断卡试验,可用于恶性疟原虫的检测。

疟原虫血症水平可以从薄涂片计算得到,以每1000个红细胞或200个白细胞中疟原虫寄生的红细胞数表示。

其他实验室检查:可以出现贫血、ESR增快、血小板减少(可以减少至$10^5/\mu L$)。

Rx 治疗

疟疾的治疗方案参见表115-1。

- 恶性疟原虫应该以奎宁或奎尼丁治疗。应用奎尼丁必须密切配合心脏监测,QT间期延长超过0.6秒、QRS宽度超过基线的25%,提示应减慢输注速度。在某些地区,中药青蒿素衍生物已经成为治疗恶性疟的一线药物,但在美国还不能使用。
- 重症疟疾患者应该加强护理和监测。辅助药物包括糖皮质激素和肝素是无效的。换血疗法可以考虑用于重症疟疾患者,尽管大多数专家认为疟原虫血症水平超过15%的患者应该进行换血治疗,但这种疗法并未得到公认。当患者意识丧失时,每4～6小时应测血糖水平,如低于2.2mmol/L(40mg/dl),应及时静脉输注葡萄糖进行治疗。
- 每6～12小时应该测定疟原虫计数和血细胞比容水平。
- 口服抗疟药1小时应监测患者是否呕吐,如果出现呕吐,应重复同剂量的药物。
- 伯氨喹杀灭持续性肝内期原虫,可以预防间日疟和卵形疟的复发。但治疗前应排除合并G6PD缺乏症。

预防

个人防护:个人防护措施可有效预防疟原虫的感染,这些措施包括:在蚊虫叮咬的高峰时间(傍晚和黎明)避免暴露在蚊虫活动的场所,使用含有DEET的驱蚊剂,穿着合适的衣服,使用杀虫剂浸泡的蚊帐。

药物预防:参见表115-2

妊娠妇女限制选用化学药物预防。

到达地方性流行区前至少1周应该开始抗疟药物预防,并持续到离开流行区后4周。如果使用的是阿托喹酮-氯胍或伯氨喹,离开地方性流行区后1周就可以停用。

表 115-1 抗疟药的推荐治疗剂量

药 物	无合并症疟疾（口服）	重症疟疾[a]（胃肠外给药）
氯喹[b]	10mg/kg，随后在 24h 10mg/kg，48h 5mg/kg，或在 12，24 和 36h 给予 5mg/kg（总剂量，25mg/kg）；对于间日疟原虫或卵形疟原虫，加服伯氨喹（0.25mg/(kg·d)，用 14 天[d]）以达到根治。	10mg/kg，8h 内匀速输入，随后 15mg/kg，24h 内输入，或肌肉内注射 3.5mg/kg，或每 6h 皮下注射（总剂量 25mg/kg）[c]
氨酚喹[b]	15mg/kg，随后在 24h 和 48h 每天给予 10mg/kg（总剂量，35mg/kg）；	—
周效磺胺/乙胺嘧啶[b]	25/1.25mg/kg，单剂口服（成人 3 片）	—
甲氟喹[b]	15mg/kg，随后 8～12h 后给予第二次剂量 10mg/kg	—
奎宁	每 8h，10mg 盐类/kg，用 7 天，与四环素[e]（4mg/kg，qid）或强力霉素（3mg/kg，qd）或克林霉素（10mg/kg，bid）合用 7 天	20mg 盐类/kg，4h[f] 内静脉内输入，随后每 8h 10mg/kg，在 2～8h 内输入
奎尼丁葡萄糖酸	—	10mg/kg，1～2h 内匀速输入，随后每分钟 0.02mg/kg，心电图监测[g]
青蒿琥酯	与甲氟喹 25mg/kg 合用，12mg/kg，3～5 天内分次使用（例如，4mg/kg，用 3 天，或 4mg/kg 1 天，然后每天 2mg/kg，用 4 天）；假如单独使用或与克林霉素或强力霉素合用，用 7 天（一般首剂 4mg/kg，随后，每天 2mg/kg）	2.4mg/kg，静脉或肌肉内即刻使用，随后在 12h 和 24h 应用 1.2mg/kg，然后每天使用（或 2.4mg/kg，每天 1 次）

续表

药物	无合并症疟疾(口服)	重症疟疾[a](胃肠外给药)
蒿甲醚	用法与青蒿琥酯相同	3.2mg/kg 肌肉内即刻注射,随后每天 1.6mg/kg
阿托喹酮-氯胍(Malarone)	用于 40kg 体重以上成人,每剂 4 片(每片含阿托喹酮 250mg 和氯胍 100mg),每天 1 次,用 3 天,与食物同服	—
蒿甲醚-卤泛群	用于体重大于等于 35kg 成人,每剂 4 片(每片含蒿甲醚 20mg 和卤泛群 120mg),在 0,8,24,36,48 和 60h,饭后服用	—

[a] 一旦患者能够口服片剂,应该使用口服治疗替代胃肠外治疗

[b]用以治疗恶性疟时,这些药物应与青蒿琥酯或蒿甲醚合用。在疟原虫对氯喹和氨酚喹均十分敏感的地区,使用氯喹或氨酚喹时可以合用周效磺胺/乙胺嘧啶

[c]耐氯喹恶性疟现在广泛存在,除非证实某地疟原虫对氯喹十分敏感,否则不应采取这种给药方法

[d]在大洋洲和东南亚,剂量应该是 0.33～0.5mg 基质/kg。本方案不应用于 G6PD 缺乏的各种重症变型患者

[e]四环素和强力霉素不能用于妊娠妇女或 8 岁以下儿童

[f]替代方案,30 分钟内输入 7mg 盐类/kg,随后 4h 内输入 10mg 盐类/kg

[g]某些作者推荐低剂量静脉内输注奎尼丁:1～2h 内 6.2mg/kg,随后每分钟 0.0125mg/kg

注意:在重症疟疾,如果对感染虫株对氯喹的敏感性有任何怀疑,应该使用奎宁或奎尼丁

表 115-2 疟疾的预防和自我治疗

药物	适用范围	成人剂量	儿童剂量
预防			
甲氟喹	用于已有耐氯喹疟疾报告的地区	228mg(250mg盐)口服,1次/周[a]	<15kg:4.6mg/kg(5mg盐/kg) 15～19kg:1/4片/周 20～30kg:1/2片/周 31～45kg:3/4片/周 >45kg:1片/周
强力霉素[b]	作为甲氟喹或阿托喹酮-氯胍的替代药应用	100mg口服,1次/天	>8岁:2mg/kg,每天口服;最大剂量100mg/d
阿托喹酮-氯胍(Malarone)[c]	作为甲氟喹或强力霉素的替代药应用	250/100mg口服,1次/天	11～20kg:62.5mg/25mg 21～30kg:125mg/50mg 31～40kg:187.5mg/75mg >40kg:250mg/100mg
氯喹	用于无耐氯喹疟疾报告的地区	300mg(500mg盐)口服,1次/周	5mg/kg(8.3mg盐/kg)口服,1次/周;最大剂量,300mg
氯胍(在美国不能用)	作为甲氟喹或强力霉素替代药与氯喹同时服用	200mg口服,1次/天,与每周1次氯喹联合应用	<2岁:50mg/天 2～6岁:100mg/天 7～10岁:150mg/天 >10岁:200mg/天

续表

药物	适用范围	成人剂量	儿童剂量
伯氨喹	只用于进行 G6PD 缺乏试验之后的旅游者；防止暴露后疟疾复发或预防	暴露后：15mg(26.3mg 盐)口服；1 次/天，用 14 天 预防：30mg/天	0.3mg/kg(0.5mg 盐/kg)口服，1 次/天，用 14 天
自我治疗			
阿托喹酮-氯胍(Malarone)[d]	在耐氯喹疟疾流行区，服用甲氟喹或强力霉素并到遥远地区的旅行者应该携带 Malarone	4 片(1000mg 阿托喹酮和 400mg 氯胍)顿服，1 次/天，连用 3 天	11～20kg：1 成人片 21～30kg：2 成人片 31～40kg：3 成人片 >40kg：4 成人片
周效磺胺/乙胺嘧啶[e]	用于阿托喹酮-氯胍自我治疗的替代药	3 片(75mg 乙胺嘧啶和 1500mg 周效磺胺)口服，单剂量	5～10kg：1/2 片 11～20kg：1 片 21～30kg：1.5 片 31～45kg：2 片 >45kg：3 片

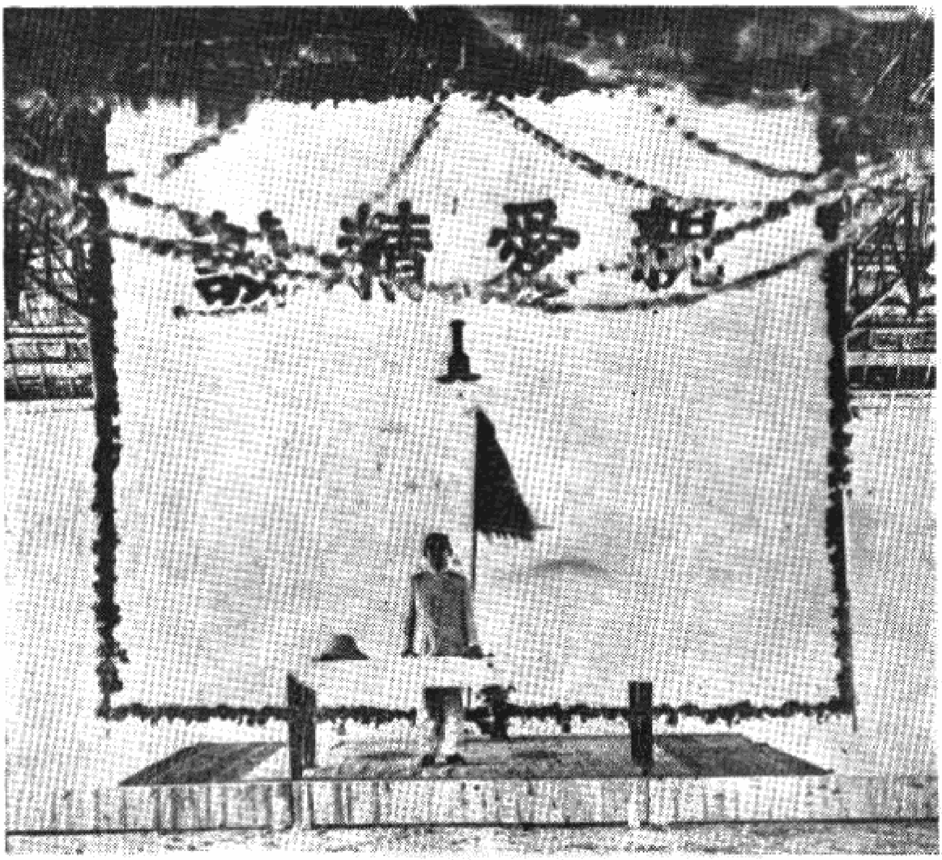
[a] 美国以外制造的片剂含 250mg

[b] 不能用于妊娠妇女或 8 岁以下儿童

[c] 伯氨喹和阿托喹酮-氯胍，在耐氯喹恶性疟地区可以提供安全有效的抗疟药物预防，但需要更多的资料，特别是在儿童中服用时，这些药物不应用于妊娠

[d] 不适用于以阿托喹酮-氯胍预防的患者

[e] 在已知对该药敏感的地区只推荐用于治疗，不用于预防



一九二四年六月十六日在黄埔陆军军官
学校开学典礼上演说

利什曼原虫、大型利什曼原虫和埃塞俄比亚利什曼原虫引起 Old World 皮肤利什曼病；墨西哥利什曼原虫复合体的原虫引起 New World 或美洲型皮肤利什曼病。啮齿动物和犬类是常见的宿主，而人是偶然宿主。利什曼病(leishmaniasis)是典型的媒介传播动物源性传染病，由雌性吸血白蛉叮咬所致。利什曼原虫的有鞭毛的前鞭毛体(promastigote)进入哺乳动物宿主，在吞噬细胞内转变为无鞭毛的无鞭毛体期(amastigote)。宿主的防御依赖于 T 细胞应答、IFNγ 的产生和吞噬细胞的活化。

临床特征、诊断和治疗

内脏利什曼病

• 大约 90%的内脏利什曼病出现在孟加拉国、印度、尼泊尔、苏丹和巴西。

• 潜伏期从数周到数月，甚至数年。亚临床型最为常见，也可以呈现为急性、亚急性或慢性等临床型。营养不良会增加疾病进展的风险。

• 黑热病(Kala-azar)：典型的表现是患者呈现恶液质、发热，伴以明显脾肿大、肝肿大、淋巴结病，是威胁生命的疾病。

• 异常实验室检查包括全血细胞减少，高 γ 球蛋白血症和低白蛋白血症。贫血的原因可能包括骨髓浸润、脾功能亢进、自身免疫性溶血性贫血和出血。

• 合并 HIV 感染常会导致严重的、播散性感染。

• 诊断：利什曼病的寄生虫学诊断是经过在染色的涂片上或组织分离物及活检标本的培养(例如脾、肝、骨髓或淋巴结)中找到利什曼原虫来完成的。但脾穿刺容易引起出血。

• 治疗：五价锑化合物(Sb^v)葡萄糖酸锑钠和甲基葡胺锑(每天 20mg/kg，静脉或肌肉注射 28 天)是印度以外其他国家抗利什曼治疗的首选制剂，在印度推荐使用两性霉素 B(脱氧胆酸或脂质型，总剂量：15～20mg/kg)。口服制剂米替福辛(miltefosine，每天 50mg 或 100mg，服用 28 天)在印度的Ⅲ期临床试验中非常有效但不适用于美国。Sb^v 的毒性(表现为肌痛、关节痛、疲劳、氨基转移酶水平升高、化学性胰腺炎)明显但是可逆的，随着治疗的进程日益变得常见。五价锑替代物两性霉素 B 和喷他脒比较容易诱发严重的或不可逆的毒性反应。

皮肤利什曼病

• 90%以上的病例发生在阿富汗、中东、巴西和秘鲁。

• 经历数周至数月的潜伏期后，白蛉叮咬部位出现的丘疹首先进展到结节然后是溃疡，伴有中心凹陷，周围是凸起的硬的边缘。某些损害持续表现为结节或斑块，使死亡率明显增加。埃塞俄比亚利什曼原虫和墨西哥利什曼原虫会引起慢性、播散性、非溃疡性皮肤损害。而热

带利什曼原虫引起的复发性利什曼病表现为面颊部的一种慢性损害，尽管中心已经愈合，仍会缓慢进展。

• 可以出现局部淋巴结病、多发性原发损害、卫星结节样损害、损害处疼痛或瘙痒、继发细菌感染。

• 诊断：在姬姆萨染色皮肤刮取物的薄涂片或活检标本的印片上，用显微镜识别无鞭毛体。皮肤损害的抽吸物和活检标本可以用于培养或 PCR。

• 治疗：皮肤利什曼病的治疗应该依据感染的虫种、是否有粘膜扩散、损害的部位、数目、大小、进展情况和长期性。Sb^v（每天 20mg/kg，用 20 天）是最有效的治疗药物。口服制剂的效果由于利什曼原虫的种类而有差异。

粘膜利什曼病　粘膜利什曼病很少见，通常在最初的皮肤损害愈后数年出现临床症状。表现为持续的鼻部症状，例如鼻出血伴鼻粘膜的红斑和水肿，然后出现进行性溃疡。

预防

黄昏到黎明时（此时白蛉最活跃）避免户外活动；可以使用纱窗、蚊帐、保护性衣服和驱蚊药。狗是重要的贮存宿主，带有驱蚊药的项圈有助于预防利什曼病。

锥虫病

恰加斯病

病原学和病理学　恰加斯病（Chagas'disease），或称美洲锥虫病（American trypanosomiasis），由克鲁斯锥虫感染所致，通过吸血猎蝽在哺乳动物宿主间传播。锥虫侵入后 1 周，在入侵部位会出现一种硬结性炎性损害，通过淋巴和血流播散后，肌肉常常成为重度寄生部位。

流行病学　在拉丁美洲，恰加斯病是最重要的原虫性疾病。人们发现，克氏锥虫主要存在于墨西哥和中南美洲农村地区的穷人中。据估计，有 1600 万～1800 万人感染克氏锥虫，每年死亡 4.5 万人。

临床特征

• 急性恰加斯病：锥虫进入皮肤后，可以出现红斑肿胀的硬结区（美洲锥虫肿）伴有局部淋巴结病变。Romaña 征是指结膜作为入侵部位时出现的单侧眼睑和周围软组织的无痛性水肿。

1. 可以出现全身不适、发热、食欲减退、皮疹、淋巴结病和肝脾肿大。

2. 急性症状自行消除后，患者进入无症状期。

• 慢性恰加斯病：初次感染后数年或数十年，慢性恰加斯病的症状

变得日趋明显。

1. 心脏：症状由心律失常、扩张性心肌病和血栓栓塞引起，可以出现右束支传导阻滞和其他类型的传导异常。

2. 巨食管(megaesophagus)：可有吞咽困难、吞咽痛、胸痛和反胃。体重减轻、恶病质和肺部感染可导致死亡。

3. 巨结肠(megacolon)：可有腹痛和慢性便秘，巨结肠进一步发展可引起梗阻、肠扭转、败血症和死亡。

诊断 新鲜抗凝血或血沉棕黄层的显微镜检查可以发现活动性的锥虫，也可以采用姬姆萨染色的厚薄血涂片。如果重复寻找锥虫失败，可以采用 PCR 或血培养。慢性恰加斯病可以通过检测特异性抗体来诊断。不同血清学试验的特异性和灵敏性会有差异，假阳性结果的发生是应该特别注意的问题，一种试验法阳性要有其他两种方法证实。

℞ 治疗

硝呋莫司(nifurtimox)被用于急性恰加斯病的治疗，可明显减少症状持续时间和锥虫血症水平，降低死亡率。然而，只有70%的急性感染可以获得寄生虫学治愈。急性恰加斯病的治疗应尽早开始，成人推荐剂量每天 8～10mg/kg，分 4 次口服，服用 90～120 天，儿童和青少年剂量应更高。其常见副作用包括腹痛、厌食、恶心、呕吐和体重减轻，神经学反应包括烦躁、定向力障碍、失眠、感觉异常和癫痫发作。在拉丁美洲，常选用苯并咪唑(benznidazole，每天 5mg/kg，服用 60 天)治疗恰加斯病，其副作用包括周围神经病变、皮疹和粒细胞减少症。由于治疗后心脏疾病减少，所以慢性恰加斯病通常也需要治疗。

非洲锥虫病

病原学和流行病学 非洲锥虫病(sleeping sickness)或称人非洲锥虫病，是由属于布氏锥虫复合体的原虫性寄生虫引起，通过采采蝇传播。布氏罗得西亚锥虫和布氏冈比亚锥虫分别引起东非型和西非型非洲锥虫病。锥虫病Ⅰ期，锥虫通过淋巴和血流播散。CNS 受累发生于疾病的Ⅱ期。西非型锥虫病主要发生于农村人口，旅游者很少被感染。羚羊和牛是东非型锥虫病的贮存宿主，旅游者通常是到有感染的野生动物和传播媒介存在的地区时被感染东非型锥虫的。

临床特征 某些患者在锥虫侵入部位可出现疼痛性锥虫性下疳期，表现为持续数天的高热和不发热期交替出现，以及淋巴结病，淋巴结是分散的、有弹性且无压痛。颈后三角区淋巴结肿大称为温特博特姆征(Winterbottom's sign)，是锥虫病的典型征象。瘙痒和斑丘疹常

见，可以出现全身不适、头痛、关节痛、肝脾肿大和其他非特异性症状。在Ⅱ期，患者病情逐渐进展，表现为进行性表情淡漠，出现白天嗜睡，有时坐立不安和夜间失眠相交替。锥体束外的体征包括舞蹈病样运动、震颤和肌纤维自发性收缩，共济失调常见。进行性神经损伤可以导致昏迷和死亡。与西非锥虫病相比，东非锥虫病病程更急，不经治疗患者通常会在数周或数月内死亡。

诊断 通过下疳挤出液、厚薄血涂片、淋巴结针吸物、骨髓活检物或脑脊液均可能检出锥虫。对于被怀疑锥虫病的患者均应该接受脑脊液检查，常表现为颅压升高、脑脊液蛋白水平和单核细胞计数升高，在脑脊液离心沉淀物中可以看到锥虫。

Rx 治疗

治疗用药物具有毒副作用，应密切监测。

Ⅰ. Ⅰ期锥虫病

A. 东非型和西非型：舒拉明(1g，在第1、3、7、14和21天)。其严重副反应的发生率高，可以出现发热、畏光、瘙痒、关节痛、皮疹和肾损害，严重反应可以是致命的。

B. 替代药物

1. 东非型：喷他脒(每天4mg/kg，用10天)

2. 西非型：盐酸依氟鸟氨酸(每天400mg/kg，分4次，用2周)

Ⅱ. Ⅱ期锥虫病

A. 东非型：美拉胂醇(melarsopral，每天2～3.6mg/kg，分3次，用3天；1周后每天3.6mg/kg，也分3次，用3天。后一个疗程10～21天后重复)。美拉胂醇反应性脑病的发生率高达18%。

B. 西非型：盐酸依氟鸟氨酸(每天400mg/kg，分4次，用2周)

弓形虫病

病原学和流行病学

弓形虫病(toxoplasmosis)是由细胞内寄生虫刚地弓形虫(toxoplasma gondii)感染引起的疾病。在美国和多数欧洲国家，血清转化率随年龄和接触而增加。猫及其猎物是弓形虫的终末宿主。人类摄入污染土壤中的卵囊或未煮熟的肉中的包囊而传播。妊娠期间获得刚地弓形虫感染的妇女中大约1/3将弓形虫传播给胎儿。如果受孕前6月内被感染，就可能出现先天性感染，而且在整个妊娠期间先天性感染的可能性不断增加。如果感染发生在第三个三个月，先天性感染的可能性可以高达65%。

发病机制

在正常免疫宿主，体液和细胞免疫对于控制感染很重要，但弓形虫常呈持续感染，这种感染一般仍是亚临床的。在免疫受损宿主，缺乏控制感染的免疫因素，可以出现进行性局部破坏和器官衰竭。

临床特征

• 在免疫系统完整的个体，弓形虫病通常是无症状的和自限的，不需要治疗，其中80%～90%的病例不被发现。最常见的表现是颈部淋巴结病，淋巴结质韧、分散。也可以表现全身性淋巴结病，患有淋巴结病的患者中20%～40%存在发热、头痛、不适和乏力。

• 免疫受损者，如AIDS患者和因淋巴组织增生性疾病而接受免疫抑制治疗的患者发生弓形虫病的危险最大。这种情况大多数是由于潜伏感染的激发所致。

1. CNS：受累的主要部位。临床表现包括脑病、脑膜脑炎和团块损害。患者可以表现为精神状态改变、发热、癫痫发作、头痛和失语。虽然损害可以在CNS内的任何部位发生，但最常受累的部位是脑干、基底神经节、垂体和皮髓质结合处。

2. 肺炎：呼吸困难、发热和间断咳嗽可以进展到呼吸衰竭。弓形虫肺炎容易和肺囊虫肺炎混淆。

3. 其他受累部位：胃肠道、胰腺、眼、心脏和肝脏。

• 在美国，每年先天性感染影响的婴儿数为400～4000例。重症病例表现为脑积水、小脑畸形、智力减退和脉络膜视网膜炎，而且感染得越早重症病例越容易出现。

• 眼部感染：在美国和欧洲，据估计脉络膜视网膜炎患者的35%是由刚地弓形虫感染引起的。多数眼部受累与先天性感染有关，各种眼部表现包括视力模糊、盲点、畏光和眼痛，黄斑受累出现中心视力丧失。眼科检查显示黄白色脱脂棉样斑块，伴充血的模糊的边缘。陈旧的损害表现为白斑伴清楚的边缘和视网膜色素内黑色斑点。

诊断

• 急性弓形虫病可以通过组织中找到速殖子或血清中同时检测到抗刚地弓形虫的IgM和IgG抗体来诊断。

• 在AIDS患者，IgG抗体的存在和相应的临床表现是弓形虫感染假设诊断的基础。脑部CT或MRI可以显示出多灶性和对比增强的损害。单个损害是CNS淋巴瘤而不是弓形虫病的表现。

• 先天性弓形虫病可以通过羊水PCR检测弓形虫B1基因和出生一周后IgG抗体或阳性IgM抗体滴度的检测来诊断。IgG抗体测定应每两个月重复一次。

• 眼弓形虫病的诊断可以通过眼科检查发现的典型损害和阳性

IgG抗体的滴度来实现。

℞ 治疗

• 先天性感染：每天口服乙胺嘧啶（0.5～1mg/kg）和磺胺嘧啶（100mg/kg）治疗1年。如能获得早期诊断、早期治疗，高达70%的儿童在随访过程中会有正常的表现。

• 眼弓形虫病：乙胺嘧啶和磺胺嘧啶或克林霉素，治疗1个月。

• 免疫受损患者：乙胺嘧啶（口服负荷剂量200mg，然后每天50～75mg）加磺胺嘧啶（每天4～6g，分4次服用）加甲酰四氢叶酸（每天10～15mg）。替代方案可以用乙胺嘧啶（每天75mg）加克林霉素（450mg，tid）。糖皮质激素常被用于治疗大脑内水肿。免疫受损患者完成开始的4～6周疗程后（或影像学改善后），应该转向终生的乙胺嘧啶（每天25～50mg）加磺胺嘧啶（每天2～4g）或乙胺嘧啶（每天75mg）加克林霉素（450mg，tid）或单用乙胺嘧啶（每天50～75mg）的抑制治疗。

预防 个人防护措施：可以通过不吃未煮熟的肉和避免接触卵囊污染的物质（如养猫的盒子）预防弓形虫感染。

化学预防：刚地弓形虫血清学阳性且CD4＋T细胞数低于100/μl的AIDS患者罹患弓形虫病的风险很高。作为抗肺囊虫肺炎和弓形虫病的预防用药，应该给予这些患者甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑（双效片剂，每天1片）。进行抗逆转录病毒治疗后，如果CD4＋T细胞数增加至200/μl以上并在cutoff值以上持续3个月，可以中止初级或次级预防。

（封波 译，魏来 校）

116 寄生虫感染

线虫类

线虫也称蛔虫，根据其医学意义可被广义地分为组织或肠道寄生虫。

组织线虫感染

旋毛虫病 *病原学* 旋毛虫和其他六种旋毛虫引起人的感染。

生活周期和流行病学 人吞食了含有旋毛虫幼虫包囊的肉（通常是猪肉）而导致感染。在感染的第一周，幼虫侵入小肠粘膜；感染第二周至三周，幼虫发育为成虫，旋毛虫成虫产出新的幼虫，新的幼虫经血

液循环和包囊移行至横纹肌。

临床特征 轻度感染（每克肌肉幼虫<10个）可无症状，而每克肌肉幼虫>50个则会引起致命性病变。

• 第1周：腹泻、腹痛、便秘、恶心和或呕吐。

• 第2周：出现发热和高嗜酸细胞血症的超敏反应，眼窝和面部水肿，结膜、视网膜和甲床出血，斑丘疹，头痛，咳嗽，呼吸困难，吞咽困难。常常因合并心律失常的心肌炎或者慢性心衰而导致死亡，死于肺炎或脑炎者则少见。

• 第2～3周：肌炎、肌痛、肌肉水肿、无力（特别是眼外肌、肱二头肌、颈部、后背部和横膈膜），这些症状在第3周时最严重，可使疾病恢复时间延长。

诊断

• 90%以上的病人出现嗜酸细胞血症，嗜酸细胞在2～4周时达到高峰，嗜酸细胞比例常常超过50%；

• IgE和肌酶水平升高，特异性抗体滴度在第3周时升高；

• 1克以上肌肉穿刺组织中找到旋毛虫幼虫则可确诊。靠近肌腱部位穿刺，阳性率较高。

Rx 治疗

药物对于肌肉中的旋毛虫幼虫无效，但甲苯哒唑和阿苯哒唑可对肠期旋毛虫起作用。糖皮质激素（每日1mg/kg，服用5日）可缓解严重的肌炎和心肌炎。

预防 烹制猪肉时应将猪肉由粉红色烹至红色或者将猪肉于−15℃冷冻3周，才可杀死旋毛虫幼虫从而预防感染。

内脏和眼部幼虫的移行 病原学 绝大多数幼虫的移行都是弓蛔虫所致。

生活周期和流行病学 大多数的感染者是学龄前儿童，含感染性弓蛔虫虫卵狗的粪便污染了泥土，当人吞食了这样的泥土则导致感染的发生。幼虫穿过肠粘膜，经血液散布到多个器官（如肝、肺、中枢神经系统），并导致强烈的嗜酸细胞性肉芽肿反应。

临床特点 严重的感染可引起发热、身体不适、厌食、体重下降、咳嗽、气喘、皮疹和肝脾肿大。眼病通常发生在较大儿童或是青年人，可引起类似眼癌、眼内炎、葡萄膜炎、脉络视网膜炎表现的嗜酸细胞性结节。

诊断

• 由于幼虫不会发育成成虫，所以粪便中无法找到虫卵；

• 血中嗜酸细胞达 90%以上,可出现白细胞增高和高 γ 球蛋白血症;
• ELISA 检测弓蛔虫抗体可确定诊断。

℞ 治疗

糖皮质激素可减轻炎症反应。只有眼部的感染需要治疗:阿苯哒唑(成人 800 毫克每日两次,儿童 400 毫克 每日两次)联合糖皮质激素治疗 5～20 天。

皮肤幼虫的移行 本病是由动物钩虫幼虫所致,通常为狗和猫的钩虫。被污染泥土中的幼虫穿入人的皮肤,在沿着幼虫移行的轨迹上形成红斑样的皮肤损害,幼虫每日前行数厘米。常常出现瘙痒。可有皮肤小疱或大疱。异阿凡曼霉素(单剂 200μg/kg)或者阿苯哒唑(200mg,bid, 3d)可缓解这种自限性的感染。

肠线虫感染

世界范围内 10 亿以上人感染了肠线虫,他们多生活在卫生条件较差的地区,特别是热带或亚热带的发展中国家,寄生虫感染导致营养不良和工作能力下降。

蛔虫病 病因 蛔虫病是由蛔虫这一最大的肠道线虫所致,其最长可达 40 厘米。该病是经被粪便污染的土壤而传染的。

生活周期 吞入的蛔虫虫卵在肠道内孵化,侵入粘膜,移行至肺部,破入肺泡,沿气管树上行,被吞咽后到达小肠,发育成熟后每日产 240 000 枚卵,虫卵排入粪便中。

临床特征 大部分感染患者的成虫量少,多是无症状的。虫体在肺脏移行的过程中,病人可出现咳嗽、胸骨后不适,偶尔会有呼吸困难或者咯血痰、发热和嗜酸细胞血症。可出现嗜酸细胞性肺炎(Löffler 综合征)的临床表现。严重的感染有时会引起疼痛、小肠梗阻、肠穿孔、肠扭转、胆道梗阻和疝气,或者胰腺炎。

实验室检查 粪便中可发现蛔虫虫卵(65μm×45μm)。成虫可在粪便中或经过口鼻穿行。在肺脏移行期,痰或者抽吸出的胃液中可检测到幼虫。

℞ 治疗

单剂阿苯哒唑(400mg)或者甲苯哒唑(500mg)即有效,对怀孕妇女双苯水杨酸塞嘧啶(单剂 11mg/kg,直至总量 1g)较安全。

钩虫病 病因 全世界四分之一的人口感染两种钩虫之一：十二指肠钩虫或者美洲板口线虫。

生活周期 感染的幼虫刺入皮肤，经血流到达肺部，侵入肺泡，沿气管树上行，被吞咽后到达小肠，发育成成虫后，附着在肠道粘膜，吸食血液和肠液。

临床特征 大部分的病人为无症状的感染，慢性感染可引起铁质缺乏，而且那些营养不佳的患者会出现进行性贫血和低蛋白血症、乏力、气短、皮肤褪色。

实验室检查 粪便中可检出钩虫虫卵（40μm×60μm），感染较轻者需进行粪便浓集。

Rx 治疗

阿苯哒唑（400mg，一次），甲苯哒唑（500mg，一次），或者双苯水杨酸塞嘧啶（11mg/kg，每日一次，服用 3 天）均有效。根据病情给予营养支持、补充铁剂和驱虫治疗。

类圆线虫病 病原学和流行病学 和其他肠虫不同，类圆线虫可在人体中繁殖，它从内源性幼虫开始进行自身感染的循环。在免疫缺陷宿主中，包括那些接受糖皮质激素治疗患者，自身感染是极其普遍的，高度传染和广泛播散的幼虫也可发生在这些患者中。然而在 HIV 感染患者中由类圆线虫引起的严重感染并不常见。

生活周期 粪便污染泥土中的丝状幼虫刺入皮肤或粘膜导致感染。幼虫经血流到达肺部，侵入肺泡，沿气管树上行，被吞咽后到达小肠，发育成成虫后，侵入最靠近小肠部位的粘膜中；虫卵在肠粘膜中孵化。杆状幼虫可随着粪便排至土壤里，也可发育成丝状幼虫侵入结肠壁或是肛周皮肤进入循环系统，从而建立持续的自身感染。

临床特征 较轻的病变常常有轻度的皮肤和（或）腹部表现，如风疹、幼虫流（一种沿着幼虫移行过程产生的病理性、匍行、瘙痒红斑，幼虫移行可达 10cm/h）、腹痛、恶心、腹泻、血便和体重下降。可导致大肠炎、肠炎、吸收不良。散布到全身其他部位的病变包括肠道外的组织，如中枢神经系统、腹膜、肝脏和肾脏。肠道菌经过病变的粘膜屏障进入血流，可引起菌血症。革兰阴性败血症，肺炎或者脑膜炎可加重病情。

诊断 嗜酸性细胞血症常见，并且嗜酸细胞水平随时间而波动。由于虫卵在结肠孵化，粪便中很难找到虫卵。三分之一轻度感染患者可在单次粪便检查中查到杆状幼虫（长度为 200～250μm）。如果未在粪便中发现幼虫，可对十二指肠和空肠成分进行检测。ELISA 法检测抗体。可在粪便或者幼虫移行的部位找到播散性感染的杆状幼虫（长

度为 550 微米）。

治疗

异阿凡曼霉素（每日 200μg/(kg・d)，1～2 天）比阿苯哒唑（400mg/d，服用 3 天，2 周后重复服药一次）更有效，较噻苯哒唑（25mg/kg，bid，服用 2 天）耐受性好。播散性感染应治疗 5～7 天。

蛲虫病 病原学 蛲虫病是由蛲虫感染所致。

生活周期 蛲虫的成虫寄居在肠腔，夜间移行至肛门周围，释放未成熟的虫卵，这些虫卵在数小时内就具有感染性。抓挠肛周会将感染性虫卵带至口中从而导致自身感染。人和人之间的传播也可发生。由于学龄儿童和集体生活人群的物品互相接触，蛲虫感染在他们中间很普遍。

临床特征 肛周瘙痒是主要的症状，常在夜间加重。

诊断 早晨使用醋酸纤维带检测肛周部位的虫卵。虫卵 55μm×25μm，一侧扁平。

治疗

单剂甲苯哒唑（100mg）、阿苯哒唑（400mg）或者双苯水杨酸塞嘧啶（11mg/kg，最大量为 1g）。10～14 天后重复上述治疗。随身的物品也需要相应的处理。

丝虫和相关的感染

丝虫是寄居在皮下组织和淋巴系统的线虫。世界范围内超过 170 000 000 人感染丝虫。只有长期反复接触感染性丝虫幼虫，才会引起丝虫感染。新近接触感染性幼虫的个体较流行地区人群，其疾病表现更重更急。

生活周期 昆虫将感染性幼虫传染给人，丝虫成虫寄居在淋巴或者皮下组织中，其后代微丝蚴（长 200～250μm，宽 5～7μm）在血液中循环或是通过皮肤移行。总出现于外周血且下午到达高峰的丝虫是亚定期形式。夜间性微丝蚴极少出现在白天而主要见于夜间的外周血中。丝虫成虫可生存多年，微丝蚴生存 3～36 个月，四种主要引起人致病的丝虫，在其所有阶段都可见立克氏体样内源性寄生体，该寄生体证实是将来抗丝虫化疗的目标。

淋巴丝虫病 病因 丝虫、马来丝虫和帝汶布鲁丝虫可寄居在淋巴管或者淋巴结中。班氏丝虫最为常见，通常在夜间活动。

病理学 丝虫的成虫导致淋巴系统炎症病变。

临床特征 主要临床表现有无症状的微丝蚴血症、阴囊积水、急性淋巴腺炎和慢性淋巴病变。急性淋巴腺炎可有高热、淋巴组织炎症和一过性的局部水肿。特别是班氏丝虫可影响生殖器的淋巴组织。急性淋巴腺炎可进展为淋巴组织梗阻和伴有皮肤水肿的橡皮病,皮下组织增厚和角化过度症。合并感染是问题。

诊断 检测到丝虫很困难,但是可在外周血、阴囊液和偶尔其他体液中发现微丝蚴。血液收集的时间极为重要。检测班氏丝虫循环抗原有两种方法。PCR法已用来检测血中班氏丝虫和马来丝虫的DNA。高频超声可鉴定出阴囊或者女性乳房中的移动性成虫。病人可有嗜酸细胞血症以及IgE水平的升高。丝虫抗体阳性支持诊断。但是和其他肠道寄生虫感染的交叉反应使得检测结果难以判断。

Rx 治疗

标准治疗方案是乙胺嗪每日6mg/kg体重,服用12天,但是单剂可能一样有效。另外的治疗方案是阿苯哒唑(400mg,bid,服用21天)。

预防

- 消灭蚊子和使用个人防护设施可减少叮咬。
- 社区的预防可采取每年集体服用阿苯哒唑和乙胺嗪或者异阿凡曼霉素,从而减少微丝蚴血症和终止传播。

盘尾丝虫病 病因 盘尾丝虫病("河盲症")是由盘尾丝虫引起的,是世界上感染而导致失明的第二大原因。盘尾丝虫病是通过被盘尾丝虫感染的墨蚊叮咬而传播。墨蚊沿着流动的河流和小溪产卵,并且墨蚊只在产卵地周围数公里的地区活动。

生活周期 幼虫发育成在皮下结节可见的成虫(盘尾丝虫瘤)。数月或者数年后,微丝蚴从结节中移行出来,在皮肤中积聚。盘尾幼虫主要影响皮肤、眼睛和淋巴结。微丝蚴引起炎症和纤维化。新生血管形成和角膜疤痕可引起角膜浑浊和失明。

临床特征

- 皮肤:瘙痒和皮疹是最常见的表现;
- 盘尾丝虫瘤:可触及和/或可见,坚实而非柔软;
- 眼组织:结膜炎和畏光是早期的表现,由于前庭葡萄膜管道的变形导致硬化性角膜炎、前葡萄膜炎、虹膜睫状体炎和继发性青光眼这些并发症;
- 淋巴结病:特别是在腹股沟和股动脉周围区域。

诊断 切开的结节中找到盘尾丝虫成虫，或者在皮肤活检中发现微丝蚴即可确诊。常可见嗜酸性细胞血症和 IgE 水平升高。一些实验室中可以检测特异性抗体以及利用 PCR 法在皮肤活检组织中检测到盘尾丝虫的 DNA。

℞ 治疗

头部结节需要切除以避免眼睛的感染。每年或者每半年一次的异阿凡曼霉素，单剂 150μg/kg 体重为主要治疗。强力霉素治疗六周可使雌性盘尾丝虫的成虫长期不孕，也可治疗立克氏体样内源性共生体。

吸虫

吸虫或者扁形虫可根据其成虫侵犯的组织进行分类。其生活周期涉及终宿主—哺乳动物，在哺乳动物中成虫产卵和中间宿主（如钉螺）中幼虫繁殖，在终宿主中吸虫不会繁殖。人类的感染来自于吸虫直接刺入完整的皮肤或者吞咽。

血吸虫病

病原学 世界上 2 亿～3 亿人感染血吸虫。引起人类血吸虫病的有五种血吸虫：肠道种曼氏血吸虫（见于南美洲、非洲和中东），日本血吸虫（见于中国、菲律宾和印度尼西亚），湄公血吸虫（见于东南亚），泌尿系种埃及血吸虫（见于非洲和中东）。感染性尾蚴刺入完整皮肤是感染的开始，尾蚴从淡水水体的钉螺中释放出来。当尾蚴发育为血吸虫成虫时，成虫到达门静脉，交配，再移行至膀胱和输尿管的小静脉（埃及血吸虫）或者肠系膜（曼氏血吸虫，日本血吸虫和湄公血吸虫）产卵。一些成熟的卵细胞排到肠道或者尿道，由此排出体外，最终可能到达水体完成整个生活周期。其他组织中的卵细胞可导致宿主类肉芽肿反应和纤维化。决定疾病表现的因素包括感染的强度和时间，卵细胞沉积的部位和宿主的基因特性。

发病机制 肝脏中血吸虫肉芽肿引起窦前性门静脉梗阻，血流动力学变化（包括门静脉高压）和门静脉周围纤维化。类似的过程也可发生在膀胱。

临床特征 临床表现因感染血吸虫类型、感染强度和宿主因素而有所不同。

• 尾蚴入侵（游泳者疥疮）：尾蚴侵入后 2～3 天出现瘙痒的斑丘疹，最多见于曼氏血吸虫和日本血吸虫的感染，但是如果鸟类血吸虫感

染则最为严重，鸟类血吸虫侵入人的皮肤随后死于皮下组织中。

• 急性血吸虫病(Katayama 热)：一种血清学疾病，在血吸虫成熟和产卵开始时会出现发热、一般性淋巴结病变、肝脾肿大和外周血嗜酸细胞血症。排泄物找到出虫卵前可检测到血吸虫特异性抗体。

• 慢性血吸虫表现主要根据是血吸虫种类不同。

1. 肠道血吸虫引起疝气样的腹痛、血便、营养不良、肝脾肿大和门静脉高压。食道静脉曲张破裂出血、腹水、低蛋白血症和凝血机制异常是晚期的并发症。

2. 尿道血吸虫导致排尿困难、尿频、血尿、输尿管积水和肾盂积水引起的尿路梗阻、膀胱肉芽肿性纤维化和后期腹水的膀胱鳞状细胞癌。

3. 其他部位的肉芽肿和纤维化(如肺脏和中枢神经系统)

诊断　诊断依据临床表现、嗜酸细胞血症和血吸虫抗体检测阳性。粪便和尿液检查可出现阳性结果。也可通过检查组织样本(如肾脏穿刺)来诊断。

Rx 治疗

严重的急性血吸虫病需要住院、采取支持治疗和适当剂量的糖皮质激素。急性危险期过后，吡喹酮可使85%病人清除血吸虫。推荐剂量为曼氏血吸虫、间插血吸虫和埃及血吸虫感染者吡喹酮 20mg/kg，每日两次，服用一日；对于日本血吸虫和湄公血吸虫感染者吡喹酮 20mg/kg，每日三次，服用一日。治疗不会改善血吸虫后期的临床表现，如纤维化。

预防　旅游者应避免接触所有淡水水体。

肝脏(胆系)吸虫

粪便中的虫卵和成虫检查可诊断肝脏吸虫感染。

• 支睾吸虫病和后睾吸虫病见于东南亚。由于吞食被吸虫污染而未加工的淡水鱼导致感染。慢性感染引起胆管炎、胆管性肝炎和胆系梗阻以及胆管癌。治疗急性感染为吡喹酮(25mg/kg，每日三次，服用一日)

• 肝片吸虫病流行于饲养羊的国家。感染是由吞食被肝片吸虫污染的水生植物(如豆瓣菜)而导致的。急性病变导致发热、右上腹部疼痛、肝大和嗜酸细胞血症。慢性感染可有胆道梗阻和胆汁性肝硬化。治疗给予单剂三氯苯咪唑 10mg/kg。

肺吸虫

由于吞食被污染的小龙虾和淡水螃蟹而导致并殖吸虫感染。急性感染出现肺出血、坏死形成囊肿和肺间质嗜酸细胞浸润。刺激性咳嗽、棕色痰或者血痰合并外周血嗜酸细胞血症是严重感染患者常见的表现。慢性患者主要表现为支气管炎和支气管扩张。中枢系统病变也可发生并且会导致癫痫发作。通过检测痰或者粪便中的虫卵或成虫可确诊。治疗选择吡喹酮(25mg/kg,每日三次,服用一日)。

绦虫

根据人是否为终宿主或者中间宿主,绦虫可分为两类。绦虫通过位于头节上的吸盘或者小钩吸附在肠粘膜上。头节后面形成节片从而构成绦虫的主体。不同绦虫的虫卵是相同的,这样就依赖于头节和节片的形态来诊断不同种类的绦虫。

牛肉绦虫

病因和发病机制　人类是牛肉绦虫的终宿主,牛肉绦虫寄居在空肠上部。虫卵通过粪便排出,牛或者其他食草动物吞食后,尾蚴包在这些动物的横纹肌中形成囊。当人吞食未加工或者未煮熟的牛肉后,囊尾蚴发育成成虫。

临床特征　患者可出现肛周不适、轻度腹痛、呕吐、食欲变化、乏力和体重下降。

诊断　粪便检测到虫卵或节片可进行诊断,可在肛周发现虫卵。嗜酸细胞血症和 IgE 水平的升高。

Rx 治疗

吡喹酮 10mg/kg,服用一剂。

猪肉绦虫和囊虫病

病因和发病机制　人是猪肉绦虫的终宿主,而猪则为中间宿主。该病类似于牛肉绦虫病,是由于吞食感染囊尾蚴的猪肉而发病。如果人吞食猪肉绦虫的虫卵,则会发生囊虫病。尾蚴刺入肠壁,被带至许多组织,由此产生囊尾蚴。

临床特征

• 肠道感染:出现上腹部不适、恶心、饥饿感、体重下降和腹泻,但是大多数的感染是无症状的。

• 囊虫病：囊尾蚴可见于全身各个部位，但是最常见于脑部、骨骼肌，皮下组织或者眼部。神经系统表现最常见，包括由脑部囊尾蚴周围炎症而导致的癫痫发作、脑积水（由于囊尾蚴及其炎症或者蛛网膜炎引起脑脊液流动受阻）。疼痛、恶心、视觉改变、头晕、共济失调和昏迷。

诊断　粪便中检测到虫卵或者节片可诊断肠道感染。囊虫病的诊断可通过一条确定标准或者结合两条主要标准（表116-1）。神经影像学表现包括增大或是不增大的囊样病变、一个或多个结节样钙化灶或局限性增大病变。

表116-1　2001年推荐人囊虫病诊断标准

1. 确定标准
   a. 穿刺组织经病理或者显微镜检查证实的囊尾蚴
   b. 眼底镜检查眼睛中可见囊虫寄生
   c. 神经放射学证实包含典型头节的囊性损害
2. 主要标准
   a. 神经放射学提示神经性囊尾蚴病
   b. 酶联免疫电转移斑点法证实血清中囊尾蚴抗体阳性
   c. 自发、阿苯哒唑或吡喹酮单独治疗后颅内囊性病变可缓解
3. 次要标准
   a. 神经放射学检查证实和神经囊尾蚴一致的病变
   b. 提示神经囊尾蚴的临床表现
   c. ELISA法证实脑脊液中囊尾蚴或囊尾蚴抗原
   d. 囊虫病在中枢神经系统外的证据（如雪茄样软组织钙化）
4. 流行病学标准
   a. 居住在囊虫病流行地区
   b. 经常至囊虫病流行地区旅行
   c. 接触家庭中感染猪肉绦虫的人

Rx 治疗

单剂的吡喹酮（10mg /kg）对肠道感染反应。神经囊虫病可用阿苯哒唑（每日15mg/kg，服用8～28天）或者吡喹酮（50～60mg/(kg·d)，分成三次服用，服用15天；或者100mg/kg，分成三次服用，服用1天）。考虑到治疗潜在的炎症反应，应仔细观察患者。大剂量的糖皮质激素可在治疗中使用，特别是如果治疗过程中症状加重。由于糖皮

质激素诱导吡喹酮的代谢，甲氰咪胍应和吡喹酮一起使用从而抑制这一作用。支持治疗包括根据指示进行抗癫痫的处理和脑积水的治疗。

包虫病

病因和发病机制 包虫病是人感染棘球绦虫而引起的。包虫成虫生活在狗的空肠，排出虫卵被人吞食。本病流行于家畜和狗一起饲养的地区。人吞食包虫虫卵后，胚胎从虫卵中逸出，穿入肠道粘膜，进入门静脉循环，被带至许多器官，特别是肝脏和肺脏。幼虫可发育成充满液体的单室包虫囊，在单室囊中可发育出子代囊，就像发芽的囊结构。经过多年包虫囊扩张。在北极和亚北极地区以多囊包虫为主，但是龋齿类动物是其中间宿主。包虫是多囊的，并且小囊通过从芽层行周围扩张从而进行性侵犯宿主组织。

临床特征 扩张的包虫囊占据空间而导致损害，引起受损器官的症状。肝脏病变的患者最常出现腹痛，在右上腹部可触及包块。压迫胆道可引起胆汁梗阻或者类似胆石病的表现。包虫囊破裂或者渗漏会引起发热、瘙痒、风疹、嗜酸细胞血症或者过敏反应。肺包虫囊可破裂至支气管树或者腹膜腔引起咳嗽、胸痛或者咯血。包虫囊的破裂会导致多处播撒。包虫多囊病变类似肝脏肿瘤，破坏肝脏并扩展至重要结构。

诊断 X光影像学在评价包虫囊中很重要，大囊中的子囊是确诊的影像学表现。CT上虫卵壳或者囊壁的钙化提示细粒棘绦虫感染。血清学可能有助于诊断，但是一半以上肺包虫患者检查为阴性。因为囊液渗漏会引起播撒或是过敏反应，所以不要试图抽吸囊液。

Rx 治疗

推荐使用超声对包虫颗粒病进行分级。治疗是根据包虫囊的大小、位置和表现以及患者整体身体情况。对于一些无并发症的病变，经皮抽吸，灌注凝固剂，而且推荐再抽吸。由于治疗过程中不留意溢出的包虫囊液，给予阿苯哒唑（治疗前15mg/kg，分为两次服用，服用4天；治疗后至少服用4周）可预防继发性腹腔包虫病。合并包虫颗粒感染的可选择手术治疗，如前所述也应预防性给予阿苯哒唑。吡喹酮（50mg/kg，每日，服用2周）可加速原头蚴的死亡。单独使用阿苯哒唑治疗12周至6月可使30%患者治愈，另外50%患者临床情况得到改善。在外科治疗包虫多囊感染以及推测外科治愈的情况下阿苯哒唑应至少维持2年的治疗。如果外科治疗未能到达治愈，则阿苯哒唑应不确定地持续服用。

裂头绦虫病

裂头绦虫　裂头绦虫是最长的绦虫(可至25cm),附着在回肠部,有时在空肠粘膜上。人的感染是由于食用未加工的鱼。症状少,常轻微。但是由于绦虫可吸收大量的维生素 B_{12} 和干扰回肠对维生素 B_{12} 的吸收,感染可引起维生素 B_{12} 缺乏。2%以上的感染者,特别是老人出现巨细胞性贫血-病理性贫血,出现因维生素 B_{12} 缺乏的神经病变。通过粪便中的虫卵进行诊断。吡喹酮(5～10mg/kg,单剂)高度有效。

皮外寄生虫

皮外寄生虫是滋生在其他动物皮肤上的蠕虫,从皮肤上吸取食物。这些寄生虫可顺带造成直接损伤,引起超敏性或者嫁接毒素或是病原体反应。

疥疮

病原学　疥疮是由人疥螨所致。

生活周期和流行病学　怀孕的雌性疥螨在皮肤角质层下挖掘,产下虫卵,两周后虫卵成熟,成虫从角质层出来再入侵同一宿主或者其他宿主。疥疮传播是通过和疥螨感染者密切接触、拥挤而不清洁环境或者是和多个性伴侣接触而传染。瘙痒和皮疹是疥螨分泌物的过敏反应所致。抓痕破坏了疥螨,大多数感染少于每人15个疥螨。挪威疥疮或者陈旧性疥疮(高度滋生的成千上万疥螨)常见于使用糖皮质激素和免疫缺陷者,包括HIV感染。

临床特征　夜间和热水浴后瘙痒最严重。疥螨的掘洞看起来如黑色波浪线,止于含雌性疥螨的珍珠样疱疹。大多数损伤在手指间或者在手腕、肘部和阴茎。可出现继发性细菌感染。

诊断　疥螨栖息洞处刮下碎屑找到疥螨、虫卵或者排泄物。

Rx 治疗

二氯苯醚菊酯霜(5%)应在洗澡后涂抹在耳后和颈以下的部位,8小时后用肥皂和水去除。另一种选择是局部使用克罗他米通霜、苯(甲)酸苄酯和硫黄药膏。单剂异阿凡曼菌素(200μg/kg)也有效但是未被FDA推荐用于疥疮的治疗。对于陈旧性疥疮,首先用于去角质剂(如6%水杨酸),随后在头皮、脸部和耳部连带身体其他部位使用杀疥螨的药物。多剂异阿凡曼菌素用于陈旧性疥疮的患者。疥疮部位瘙痒和超过敏反应可持续数周或者数月,应给予对症治疗。

热水中洗涤床上用品和衣物并且在烘干机中烘干，密切接触者也应治疗以预防再感染。

虱病

病原学和流行病学　人虱的幼虫和成虫（头虱、体虱和阴虱）每天至少要进食一次，并且专门吸食人的血液。在致敏的人体中虱子唾液产生刺激性的皮疹。虱卵紧紧粘在头发或者衣服上，而虱卵孵化后仍可数月粘贴于头发或者衣服上。虱子一般是经人和人进行传播的。头虱在学校儿童中传播，体虱在那些不常更换衣物的人中间传播，而阴虱则常常通过性途径传播。体虱倾向离开发热的人或者尸体，从而导致疾病的传播如虱子源性斑疹伤寒、回归热和战壕热。

诊断　如果检测到虫卵应考虑虱病的，但是确诊需要至少活虱的存在。

Rx 治疗

如果发现活虱，使用 1%二氯苯醚菊酯霜（使用两次，每次 10 分钟，间隔 10 天）通常足够。如果无效，可使用 0.5%马拉硫磷，持续 8～12 小时。二氯苯醚菊酯和马拉硫磷耐药的病例可使用异阿凡曼菌素。眼睑部位病变应用凡士林 3～4 天或者 1%氧化水银软膏每日应用四次，使用 2 周。头发应用密齿梳子梳去虱卵。灭虱剂应从头到脚以去除体虱。衣物和床上用品应用热烘干机烘干 30 分钟或者烟熏以去虱。

蝇蛆病

蛆侵袭活着的或者坏死组织或者机体洞腔，不同种类苍蝇产生不同的临床表现。在外伤和机体洞腔的蝇蛆病中，苍蝇被血液和脓液所吸引，并且新近孵化的幼虫进入伤口和病变的皮肤中。蝇蛆病的治疗是去除蛆和组织清创。

水蛭

治疗性水蛭可在手术皮瓣或者再植的身体部分产生静脉充血，水生单胞菌定殖在商用水蛭的咽喉部。需要预防性使用抗生素防止人的感染。

（邵杰　译，魏来　校）

第 8 部分　心血管疾病

117　体格检查

对怀疑有心脏疾病的患者进行的普通检查包括生命体征(呼吸频率、脉搏、血压)，皮肤颜色，有无杵状指、水肿、末梢循环不足的表现(如湿冷的皮肤)以及高血压造成的眼底改变。心血管系统重要的检查包括：

颈动脉搏动(图 117-1)

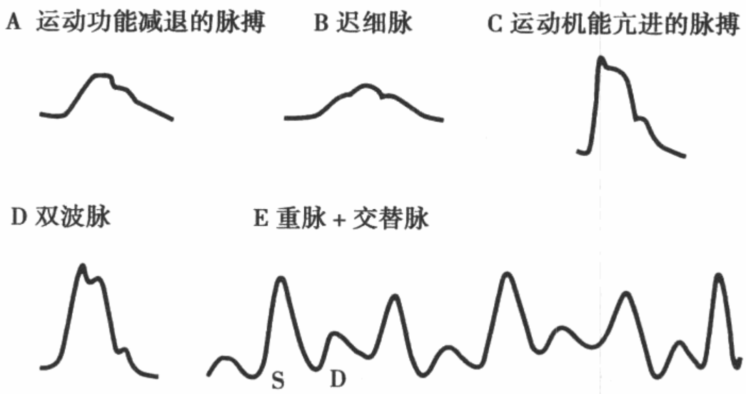


图 117-1　颈动脉搏动模式

• 细脉：心脏每搏输出量减少形成微弱的脉搏升支(容量不足，左室衰竭，主动脉瓣或二尖瓣狭窄)。

• 迟脉：脉波升支延迟(主动脉瓣狭窄)。

• 跳跃(运动亢进)波：见于运动过度循环，主动脉瓣返流，动脉导管未闭，显著的血管扩张。

• 双波脉：双重收缩脉搏见于主动脉瓣关闭不全，肥厚型心肌病。

• 交替脉：脉搏幅度规律改变(严重左室功能不全)。

• 奇脉：收缩相血压于吸气时显著降低(>10mmHg)(心包填塞，严重阻塞性肺病)。

颈静脉搏动(JVP)　颈静脉扩张见于右心室衰竭，窄缩性心包炎，心包填塞，上腔静脉阻塞。颈静脉压力正常时于吸气相下降，但在窄缩性心包炎时却是升高的(kussmaul 征)，异常表现包括：

• 大“a”波：三尖瓣狭窄，肺动脉瓣狭窄，房室分离(右房收缩同三

尖瓣关闭对抗)。

• 大"v"波:三尖瓣返流,房间隔缺损。
• 陡峭的"y"降段:窄缩性心包炎。
• 平缓的"y"降段:三尖瓣狭窄。

心前区触诊 正常心尖搏动可在第五肋间锁骨中线处触及(图117-2)。异常检查包括:

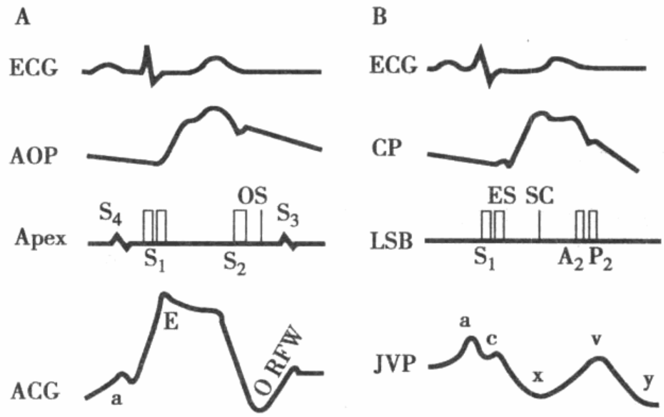


图 117-2 A. 心电图的图解,主动脉搏动(AOP),心尖部记录的心音图,以及心尖部心动图(ACG)。心音图中,S_1、S_2、S_3、S_4 代表了第一到第四心音;OS 代表了二尖瓣开瓣音,同步于心尖部心动图中的 O 点。S_3 发生与心动图中快速充盈波(RFW)末点对应,而 S_4 则与心动图中 a 波对应;B. 同步记录的心电图,间接颈动脉搏动(CP),胸骨左缘记录的心音图(LSB),间接颈静脉搏动(JVP)。ES,射血心音;SC,收缩期喀喇音

• 心尖搏动增强:左心室肥厚。
• 心尖搏动向左下方移位:左心室扩大。
• 显著的收缩期前搏动:高血压,主动脉瓣狭窄,肥厚型心肌病。
• 双重收缩期心尖搏动:肥厚型心肌病。
• 胸骨下段左缘持续"抬举样"搏动:右心室肥厚。
• 运动障碍性搏动(收缩期室壁向外凸出):室壁瘤,大面积运动异常的陈旧性心肌梗死,心肌病。

听诊

心音(图 117-2) S1 心音增强:二尖瓣狭窄,PR 间期缩短,高动力循环,胸壁薄弱。S1 心音减弱:长 PR 间期,心力衰竭,二尖瓣返流,

胸壁增厚,肺气肿。

S2 心音正常情况下的心音分裂是A2先于P2出现,并且于吸气相时明显;异常情况包括:

- 心音分裂增宽:右室传导阻滞,肺动脉瓣狭窄,二尖瓣返流
- 固定的心音分裂(心音分裂不随呼吸改变):房间隔缺损
- 心音分裂缩窄:肺动脉高压
- 逆分裂(吸气时心音分裂缩窄):主动脉瓣狭窄,左束支传导阻滞,慢性心力衰竭
- A2增强:系统性高血压
- A2减弱:主动脉瓣狭窄
- P2增强:肺动脉高压
- P2减弱:肺动脉瓣狭窄

S3 出现在S2后,低调的,在心尖部用听诊器钟面可闻及;正常情况下存在于儿童;若在30～35岁后出现S3提示左室衰竭或容量负荷过重。

S4 出现在S1之前,低调的,可用听诊器钟面于心尖部闻及;反映心房收缩血流进入无顺应性的心室;存在于主动脉瓣狭窄,高血压,肥厚型心肌病和冠状动脉粥样硬化性心脏病。

开瓣音(OS) 出现在S2后0.06～0.12秒,高调的,可在胸骨下段左缘及心尖部闻及。见于二尖瓣狭窄,二尖瓣狭窄越严重,开瓣音与S2间的间距越短。

射血喀喇音 出现在S1后高调的;见于主动脉根部或肺动脉扩张。先天性主动脉瓣狭窄(心尖部最大)或肺动脉瓣狭窄(上段胸骨左缘),后者在吸气时心音减低。

收缩中期喀喇音 于胸骨下段左缘和心尖部闻及,在二尖瓣脱垂中可在其后闻及收缩末期杂音。

心脏杂音(表117-1,图117-3) *收缩期杂音* 可于射血相出现"声音渐增-渐减",全收缩期或收缩末期杂音;右侧杂音(三尖瓣关闭不全)于吸气时明显。

舒张期杂音

· 舒张早期杂音:紧随S2的高调的杂音,通常见于主动脉瓣或肺动脉瓣返流。

· 舒张中末期杂音:可用听诊器钟面闻及的低调杂音,见于二尖瓣或三尖瓣狭窄,偶见于心房黏液瘤。

· 持续性杂音:持续出现在收缩期和舒张期(覆盖S2)。可见于动脉导管未闭,有时可见于主动脉缩窄;较少见于系统性或冠脉房室瘘,主肺动脉间隔缺损,咽鼓管窦动脉瘤破裂。

表 117-1　心脏杂音

收缩期杂音	
射血期	主动脉流出道
	主动脉瓣狭窄
	肥厚性梗阻性心肌病
	主动脉血流杂音
	肺动脉流出道
	肺动脉瓣狭窄
	肺动脉血流杂音
全收缩期杂音	二尖瓣返流
	三尖瓣返流
	室间隔缺损
收缩末期	二尖瓣或三尖瓣脱垂
舒张期杂音	
舒张早期杂音	主动脉瓣返流
	肺动脉瓣返流
舒张中末期杂音	二尖瓣或三尖瓣狭窄
	通过二尖瓣或三尖瓣的血流杂音
持续性舒张期杂音	动脉导管未闭
	冠脉房室瘘
	咽鼓管窦动脉瘤破裂

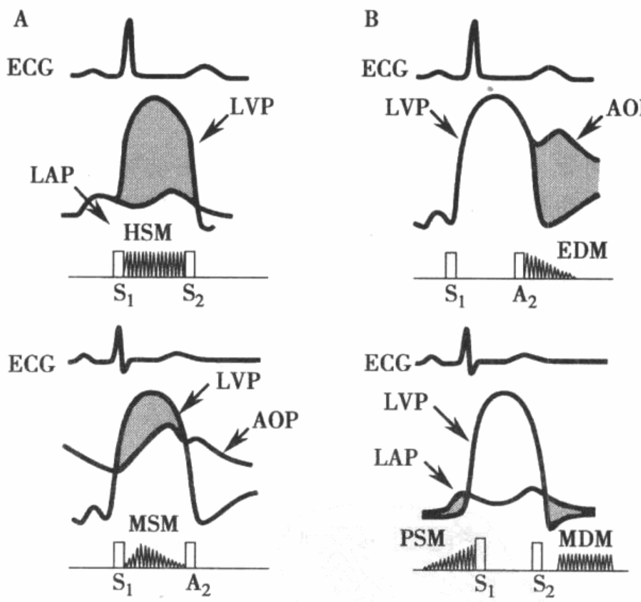


图 117-3　A. 心电图的图解，主动脉压搏动（AOP），左室压（LVP），左房压（LAP）。阴影部分提示收缩期跨瓣膜压力差。HSM，全收缩期杂音，MSM 收缩中期杂音；B. 心电图的图解，主动脉压搏动（AOP），左室压（LVP），左房压（LAP）。阴影部分提示舒张期跨瓣膜压力差。EDM，舒张早期杂音，PSM 收缩期前杂音，MDM 舒张中期杂音

118 心电图和超声心动

标准心电图

标准化心电图是10mm为1.0mv,走纸速度为25mm/s(每个标准化小格为0.04s)。

心率 计算相邻QRS间的大格(包含5个小格)的数量然后被300整除。若心率过快,可以用1500除以QRS间的小格(1mm)数目。

心律 窦性心律定义是每个P波后都有一个QRS波,PR间期≥0.12s,每个QRS波前都有P波存在,并且P波于Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ导联直立。125章将讨论心律失常。

电轴 若QRS在Ⅰ、Ⅱ导联是正向的,则电轴正常。如果不是,寻找QRS波为等电位(R=S)的肢导,平均电轴垂直于该导联(图118-1)。若QRS波在该垂直导联为正性,那平均电轴即为该导联方向;若为负

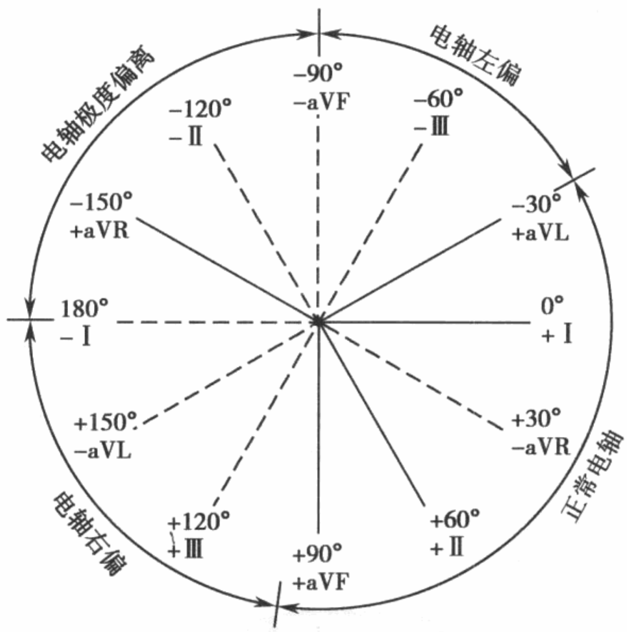


图118-1 心电图导联系统:这六个导联的矢状位平面图可用来估侧电轴。决定具有最大和最小QRS偏转的导联。例如,与等电位aVF垂直的Ⅰ导联中QRS为最大正性,则平均电轴为0°。正常电轴是从-30°到+90°。电轴若>+90°提示电轴右偏,若<-30°则为电轴左偏

性,则平均电轴则为该导联的相反方向。

电轴左偏(<－30°)见于弥漫性左室病变,前壁心肌梗死;左前束支传导阻滞(Ⅱ,Ⅲ,aVF 导联小 R,深 S 波)。

电轴右偏(>90°)见于右室肥厚(V1 导联 R>S)和左后束支传导阻滞(Ⅱ,Ⅲ,aVF 导联小 Q 波和高 R 波)。轻度电轴右偏也可见于消瘦的健康人(可到 110°)。

间期(正常值) PR(0.12～0.20s)

• 缩短:(1)预激综合征(查看有无 delta 波导致 QRS 升支模糊不清);(2)节区心律(aVF 可见倒置 P 波)

• 延长:Ⅰ度房室传导阻滞(125 章)

• QRS(0.06～0.10s) 增宽:(1)室性期前收缩,(2)束支传导阻滞:右(V1 导联为 RsR′,V6 导联可见深 S 波)和左【V6 导联为 RR'(图 118-2)】,(3)药物中毒(奎尼丁),(4)严重低钾血症。

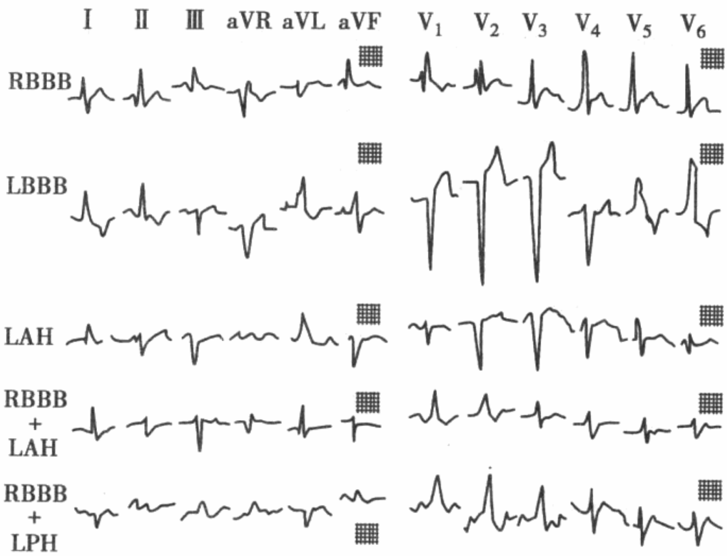


图 118-2 室内传导异常。右束支传导阻滞(RBBB),左束支传导阻滞(LBBB),左前束支(LAH);右束支传导阻滞＋左前束支传导阻滞(RBBB＋LAH);右束支传导阻滞＋左后束支传导阻滞(RBBB＋LPH)

• QT(≤0.43s;<50%RR 间期) 延长:先天性,低钾血症,低钙血症,药物(奎尼丁,普鲁卡因,三环类抗抑郁药物)

心肌肥厚

• 右房:Ⅱ导联 P 波≥2.5mm。

• 左房:V1 导联可见双峰 P 波(正性,然后负性),终末负性波宽

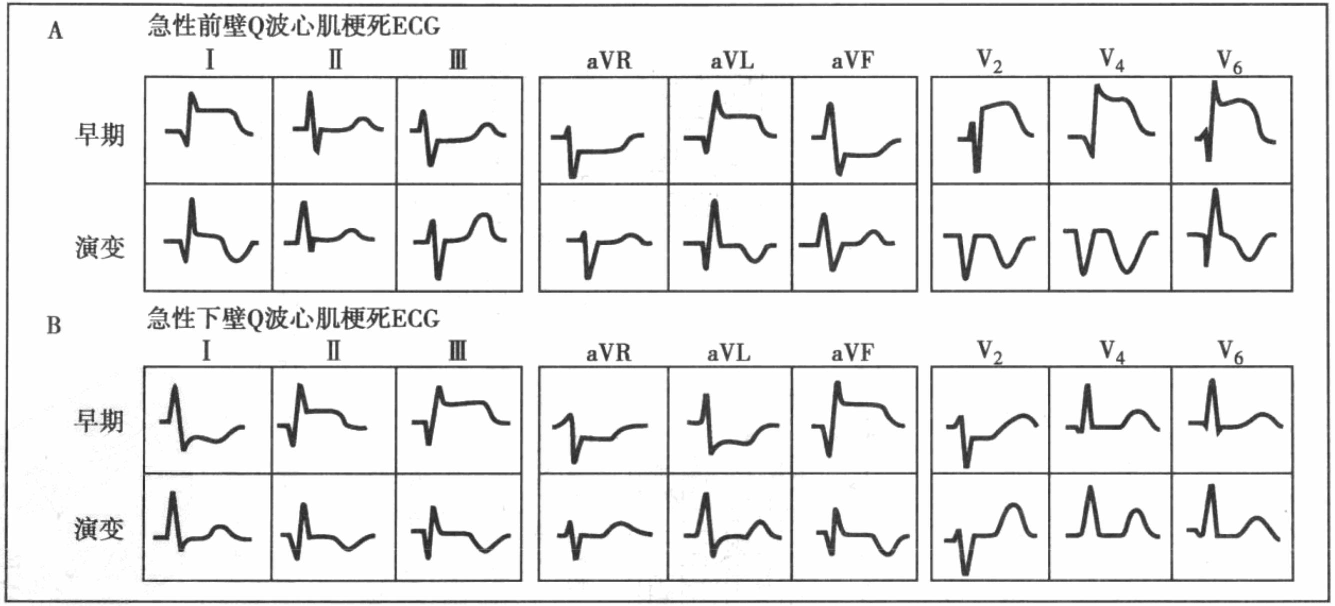


图 118-3 (A)急性前壁和(B)急性下壁 Q 波心肌梗死的除极和复极顺序变化。前壁心肌梗死，Ⅰ、AVL 导联 ST 段抬高，同时伴有相对的Ⅱ，Ⅲ，AVF 导联 ST 段压低。同样的，急性下壁(后壁)心肌梗死则出现 V1-V3 导联 ST 段压低

度大于 0.04s。

・右室：V1 导联 R>S，V1 导联 R 波>5mm；V6 导联深 S 波；电轴右偏。

・左室：V1 导联 S 波+V5、V6 导联 R 波≥35mm 或 AVL 导联 R 波>11mm。

心肌梗死(图 118-3 和图 118-4)　Q 波心肌梗死：表 118-1 中列出了出现病理性 Q 波(≥0.04s 且≥所有 QRS 高度的 25%)的导联；急性非 Q 波心肌梗死可以出现相应导联 ST-T 改变而没有 Q 波。除了急性心肌梗死还有许多情况可以出现 Q 波(表 118-2)

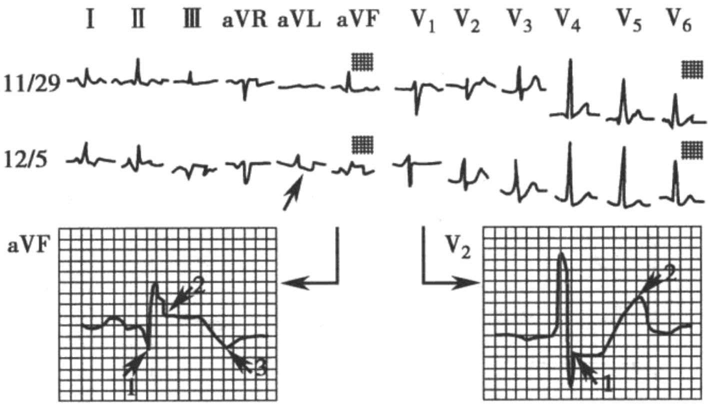


图 118-4　急性前壁心肌梗死。心电图 11/29 显示少数非特异性 ST-T 改变。12/5 为急性心肌梗死。Ⅱ，Ⅲ，aVF 导联出现病理性 Q 波(1)，ST 段抬高(2)，终末 T 波倒置(3)提示梗死部位在下壁。aVL 可出现相反改变(小箭头)。典型的后壁及下壁心肌梗死可出现 V2 导联 R 波振幅增大、ST 段压低以及 T 波振幅增加

表 118-1　心肌梗死中存在异常 Q 波的导联

存在异常 Q 波的导联	梗死范围
V_1-V_2	前室间隔
V_3-V_4	心尖
Ⅰ，aVL，V_5-V_6	前侧壁
Ⅱ，Ⅲ，aVF	下壁
V_1-V_2(高 R 波，无深 Q 波)	后壁

表 118-2 Q 波的鉴别诊断(选择性列举)

生理性或体位性因素
1. 正常的形态各异的"间隔"Q 波
2. 正常 V_1、V_2、aVL、Ⅲ和 aVF 可出现形态各异的 Q 波
3. 左侧气胸或心脏右旋
心肌损伤或浸润
1. 急性病程:心肌缺血或梗死,心肌炎,高钾血症
2. 慢性病程:心肌梗死,特发型心肌病,心肌炎,淀粉样变,肿瘤,肉瘤,硬皮病
心室肥厚/增大
1. 左室(R 波递增不良)[a]
2. 右室(R 波递减)
3. 肥厚型心肌病
传导异常
1. 左束支传导阻滞
2. Wolff-Parkinson-White 模式

[a] 右侧或心前正中导联 R 波减小或缺失

ST-T 改变

· ST 段抬高:急性心肌梗死,冠状动脉痉挛,心包炎(弓背向上)(见图 121-1 和表 121-2),左室动脉瘤

· ST 段压低:洋地黄类药物作用,劳损(由于心室肥厚),缺血或非跨膜性心肌梗死。

· 高尖 T 波:高钾血症;急性心肌梗死"超急性 T 波"

· T 波倒置:非 Q 波心肌梗死,心室劳损模式,药物作用(洋地黄类),低钾血症,低钙血症,颅内压增高(蛛网膜下腔出血)

超声心动介绍(表 118-3 和图 118-5)

表 118-3 超声心动临床应用

二维超声心动	**经食道超声心动**
心腔大小、肥厚,有无室壁运动异常	在下述疾病诊断中优于 2 维超声心动:
瓣膜:形态、运动	感染性心内膜炎
心包:积液、填塞	心脏栓子检测
主动脉:主动脉瘤、夹层	瓣膜后叶功能异常
估测心腔内容积	主动脉夹层
多普勒超声心动	**负荷超声心动**
瓣膜狭窄和返流	评价心肌缺血和存活心肌
心脏内分流	
舒张期充盈/功能异常	
估测心脏内压力	

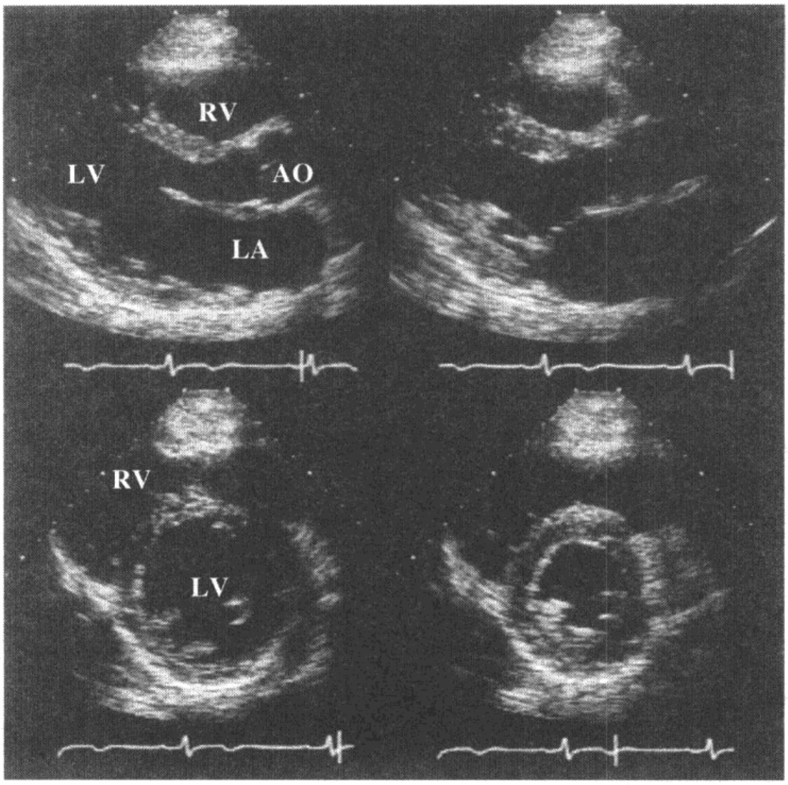


图 118-5 拥有正常心脏的正常患者的二维多普勒超声心动影像。上层：舒张期（左）和收缩期（右）的胸骨旁长轴影像，收缩期可见心肌增厚及左室容积减少。瓣叶变薄并宽阔地张开。下层：舒张期（左）和收缩期（右）的胸骨旁短轴影像，可见收缩期左心室容积减少以及室壁增厚。LA，左房；RV，右心室；AO，主动脉

瓣膜狭窄 可以发现自体瓣膜或人工瓣膜狭窄，多普勒超声心动可用于评价病变严重程度【压差峰值＝4×（峰流速）^{2}】

瓣膜返流 可以发现结构缺损（瓣叶摆动，赘生物）所致的返流。评价心室功能是否正常；多普勒超声（图 118-6）可以评估瓣膜返流的严重程度。

心室形态 可以检测局部或整体的心室壁运动异常以及心室肥厚/浸润；也可检测出肺动脉高压。

心脏来源的血栓 可以发现心房或心室血栓，心脏内肿瘤和瓣膜赘生物。没有心脏病史和阳性体格检查结果的患者发现心脏内栓子的几率低。而经食道超声心动发现栓子的敏感性高于标准的经胸

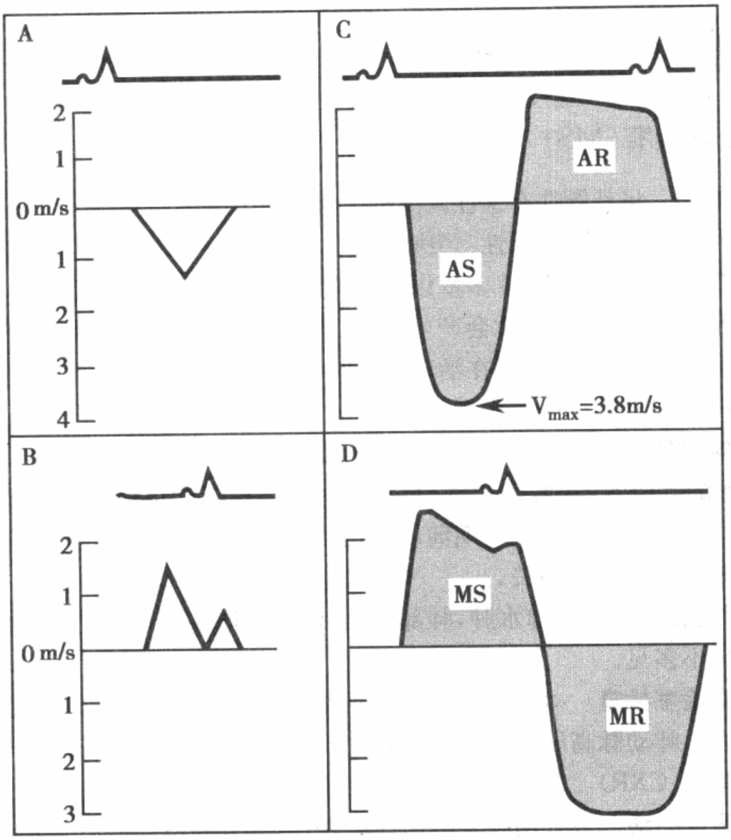


图 118-6 图解经过主动脉瓣(A)及二尖瓣(B)的正常多普勒血流。C 图展示了多普勒检查的异常持续波。主动脉瓣狭窄【压差峰值 = 4 × (峰流速 Vmax)^2 = 4 × (3.8)^2 = 58mmHg】和主动脉瓣返流。D 图为二尖瓣狭窄(MS),二尖瓣返流(MR)

超声。

心内膜炎 一半以上的患者可以发现赘生物(经食道超声敏感性更高),但治疗依赖于临床表现而非超声心动。也可以发现心内膜炎并发症(瓣膜返流)。

先天性心脏病 超声心动,多普勒超声以及对照超声(通过快速静脉注射生理盐水)均是发现先天性缺损的无创伤性检查。

主动脉根部 可以发现主动脉瘤或夹层以及其并发症(主动脉瓣返流,心包填塞)(127 章)

肥厚性心肌病,二尖瓣脱垂,心包积液 超声心动是明确这些疾病的诊断性检查。

119 心脏瓣膜疾病

二尖瓣狭窄(MS)

病因 虽然既往有急性风湿热病史的患者并不常见，但该病最常见的病因仍是风湿病；先天性二尖瓣狭窄也不常见，且多于儿童时期被发现。

病史 症状多于40多岁以后出现，但是在经济欠发达地区，二尖瓣狭窄经常在20岁前就会产生严重的功能异常。主要症状包括呼吸困难和肺水肿，肺水肿多在活动、精神兴奋、发热、贫血、阵发性心动过速、怀孕、性交等诱因后出现。

体格检查 右室抬举性搏动；可触及第一心音；出现在A2后0.06～0.12S的开瓣音，开瓣音和A2之间的间期与梗阻严重程度成反比。窦性心律患者可闻及在收缩期前增强的舒张期隆隆样杂音，杂音持续时间同梗阻严重程度相关。

并发症 咯血，肺水肿，肺部感染，体循环栓塞；单纯二尖瓣狭窄心内膜炎不多见。

实验室检查 *心电图* 典型表现是房颤，若为窦性心律则提示左房增大。肺动脉高压可出现电轴右偏或右室肥厚。

胸片(CXR) 左房和右室增大以及Kerley B线。

超声心动 最有用的非创伤性检查，可以看到瓣叶的不全分离、钙化和肥厚以及左房增大。多普勒超声心动可以估算瓣膜压差以及二尖瓣口面积(118章)。

℞ 治疗 见图119-1。

患者应接受(青霉素)治疗预防风湿热和感染性心内膜炎(85章)。若存在呼吸困难，则需要给予药物治疗心力衰竭；房颤时可应用地高辛、β-受体阻滞剂、钙离子拮抗剂(维拉帕米或地尔硫䓬)减慢心率；利尿剂和钠离子通道拮抗剂。对房颤或既往有过体循环及肺循环栓塞的病人应用华法林(监测INR在2.0～3.0)。当出现临床症状或二尖瓣瓣口面积≤1.7cm² 时可以行瓣膜手术治疗。没有并发症的单纯二尖瓣狭窄，可以选择经皮球囊瓣膜成形术；若存在禁忌证，可以行开胸换瓣手术。

二尖瓣关闭不全(MR)

病因 风湿性心脏病占33%。其他病因包括：二尖瓣脱垂，伴有乳头肌功能异常的缺血性心脏病，任何原因引起的左室扩张，二尖瓣瓣

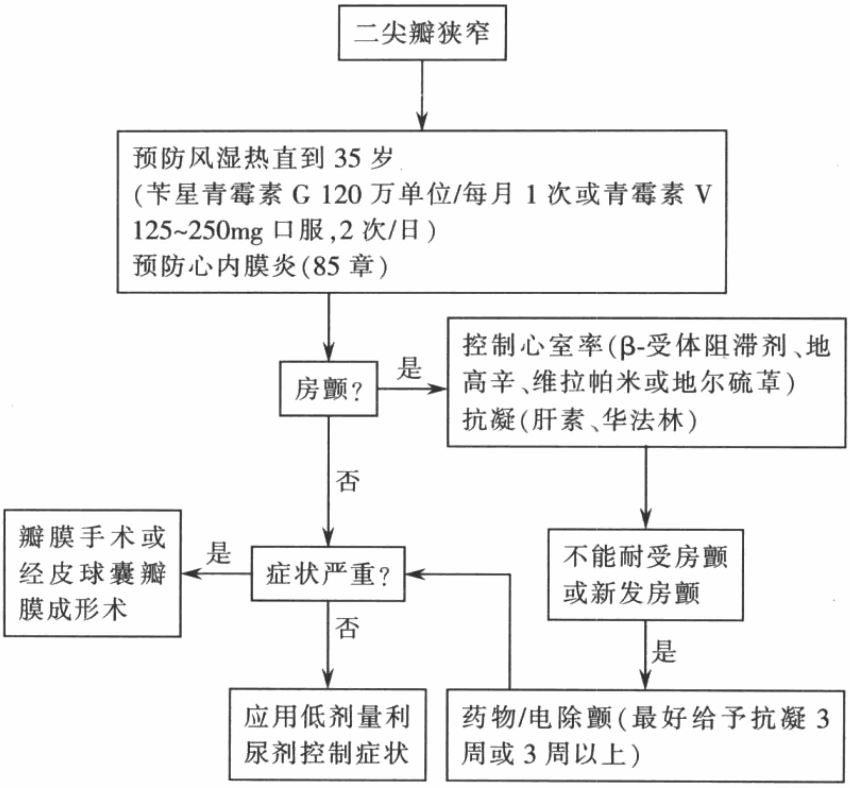


图 119-1 二尖瓣狭窄的治疗

环钙化,肥厚型心肌病,感染性心内膜炎,先天性二尖瓣关闭不全。

临床表现 乏力,虚弱,活动后呼吸困难。体格检查:动脉搏动急剧上升,左室抬举性搏动,第一心音减弱;第二心音分裂增宽;第三心音;响亮的全收缩期杂音和短暂的早中期舒张期杂音。

超声心动 左房增大,左室高负荷,多普勒超声可用于二尖瓣狭窄的诊断和严重性程度的评估。

Rx 治疗 图 119-2

对于严重或失代偿的二尖瓣返流,等同于心功能不全治疗(126 章),包括利尿剂和地高辛。降低后负荷(ACEI,肼苯哒嗪,或静脉硝普钠)可以降低返流的程度、增加心脏每搏输出量从而改善症状。心内膜炎的预防也是必需的,房颤病人需给予抗凝治疗。出现临床症状或左室功能进行性减退时(左室射血分数<60%或收缩末左室内径>45mm)应行外科治疗包括瓣膜修补和瓣膜置换。手术应在出现严重的慢性心力衰竭前进行。

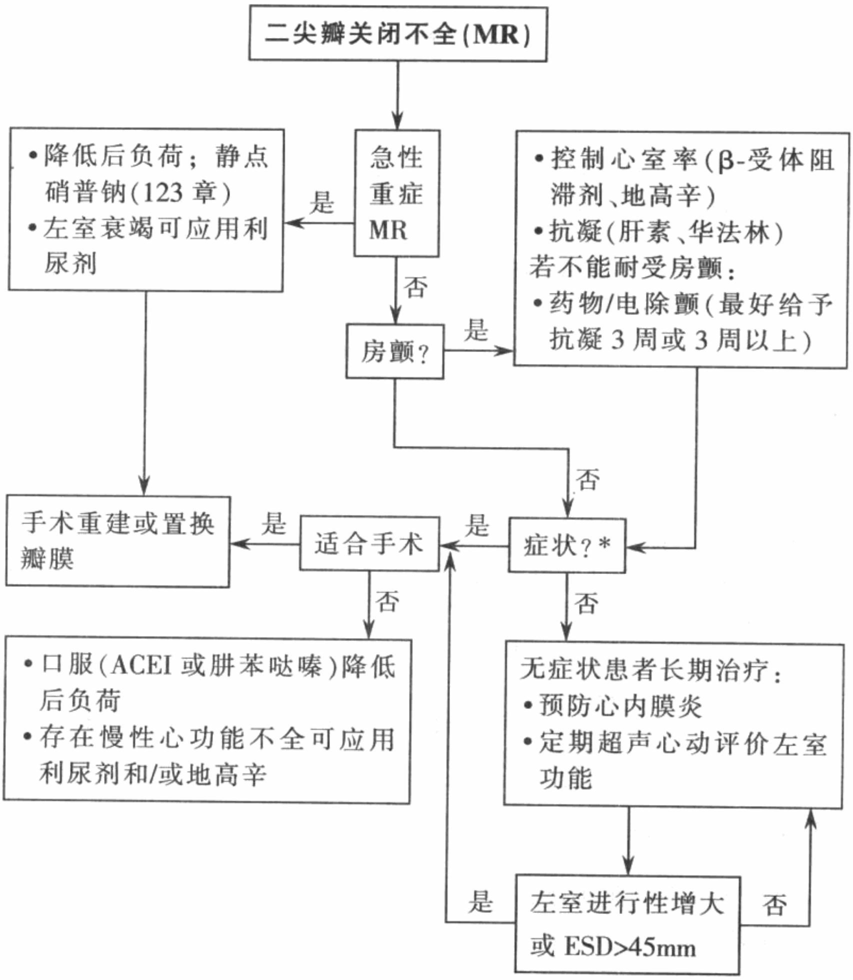


图 119-2 重度二尖瓣关闭不全治疗。＊包括Ⅱ级；ACEI，血管紧张素转换酶抑制剂；ESD，收缩末左室内径

二尖瓣脱垂(MVP)

病因 多为特发性；家族性；可伴有风湿热、缺血性心脏病、房间隔缺损、马方综合征。

病理 冗长的二尖瓣组织出现粘液水肿变性以及伸长的腱索。

临床表现 多见于女性，大部分病人没有症状。最常见的症状是不典型的胸痛和形态各异的室上性或室性心律失常，最重要的并发症是由严重的二尖瓣返流导致的左心室衰竭。少数情况下，血管内的血小板-纤维蛋白会成为栓子沉积在瓣膜上，猝死非常少见。

体格检查 出现收缩期中晚期的喀喇音以及其后出现的收缩末期

杂音，Valsalva 呼吸可加重该杂音，蹲下或做等长运动可减低该杂音（117 章）。

超声心动 可见收缩末期一个或全部二尖瓣瓣叶向后移位。

℞ 治疗

没有症状的患者应该打消他们的顾虑，但若有收缩期杂音和/或瓣叶增厚等典型的超声心动表现或有二尖瓣狭窄的时候，预防感染性心内膜炎是必要的。重度二尖瓣返流的患者需要进行瓣膜修补或置换；有一过性脑缺血或栓塞病史的患者需要给予阿司匹林或抗凝治疗。

主动脉瓣狭窄（AS）

病因 多为先天性改变；风湿性主动脉瓣狭窄通常伴有风湿性二尖瓣疾病。特发性、钙化的主动脉瓣狭窄是常见于老年患者的退行性病变，病变程度较轻。

症状 呼吸困难，心绞痛以及晕厥都是主要症状；但这些症状出现较晚，多在梗阻数年后出现。

体格检查 动脉搏动减弱或延迟，同时伴有颈动脉震颤，双重心尖搏动；A2 心音减弱或缺失；第四心音常可闻及。可闻及递增-递减型收缩期杂音，≥3/6 级，多伴有收缩期震颤。

实验室 ECG 和 CXR 多见左室肥厚，但不能评价瓣膜压差。

超声心动 可见左室壁肥厚、钙化以及主动脉瓣瓣尖增厚。左室扩张以及收缩功能降低均提示预后较差。多普勒超声心动可评估瓣膜压差以及钙化瓣膜面积。

℞ 治疗 见图 119-3

重度主动脉瓣狭窄即使在无症状期也应避免剧烈活动，按标准方案治疗心力衰竭（126 章），但应避免降低后负荷。他汀类治疗可以延缓瓣叶钙化。若成人患者出现主动脉瓣狭窄所致的临床症状以及严重梗阻的血流学证据时应该进行瓣膜置换。手术应在出现明显的心力衰竭前进行。

主动脉瓣关闭不全（AR）

病因 风湿病是最常见病因，特别是伴有风湿性二尖瓣疾病；可由感染性心内膜炎、梅毒、主动脉夹层或囊状中层坏死所致的主动脉扩张；3/4 的患者为男性。

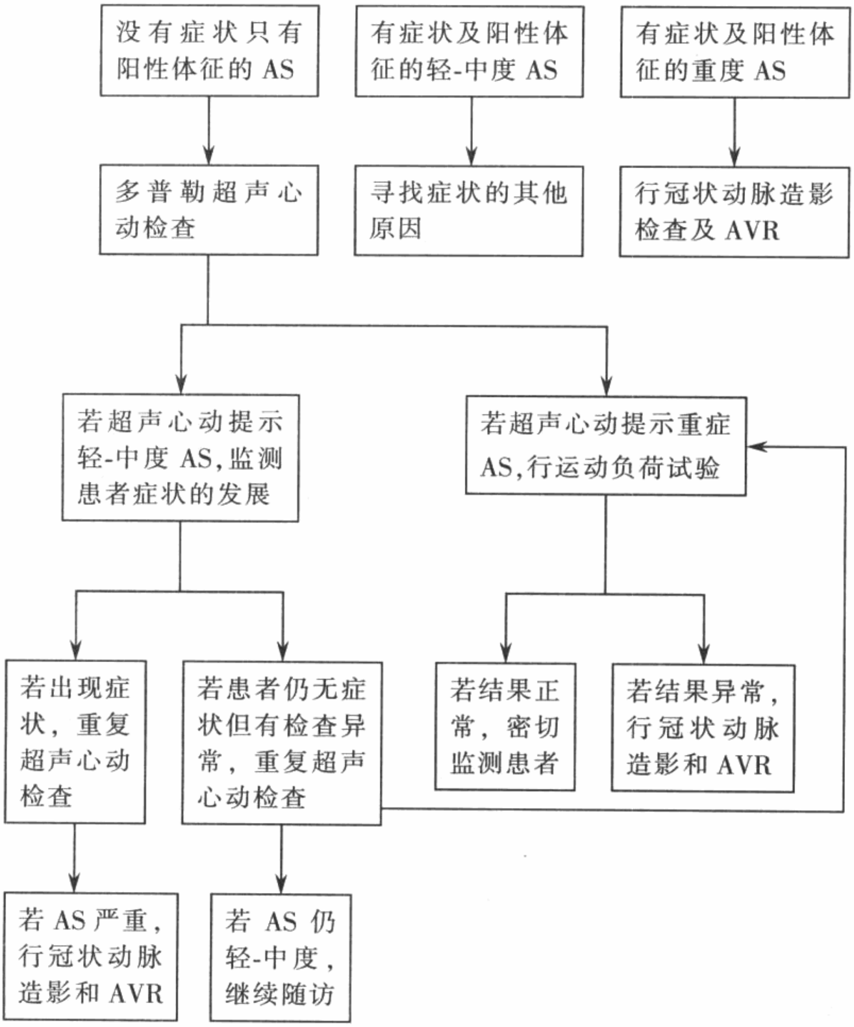


图 119-3 主动脉瓣狭窄的治疗流程。AVR,主动脉瓣置换

临床表现 活动后呼吸困难,心搏增强,心绞痛,以及左室衰竭的体征,脉压增宽,水冲脉,毛细血管搏动(Quincke 征),A2 减弱或缺失,常可闻及第三心音。胸骨左缘可闻及舒张期吹风样杂音(主动脉扩张则杂音出现在胸骨右缘)。可伴有因血流增大引起的收缩期杂音。

实验室 ECG 和 CXR 左室扩大。

超声心动 左室后壁移动增加,左房扩大,左室增大,舒张期二尖瓣高频扑动。多普勒检查有助于发现和明确主动脉瓣狭窄。

治疗

左室衰竭的标准治疗见(126 章)。动脉扩张剂(长效硝苯地平或 ACEI)可延迟手术日期。有症状的重症主动脉瓣关闭不全或超声心动提示左室功能不全(左室射血分数<55%或收缩末左室容积>$55ml/m^2$,或收缩末左室内径>55mm)的无症状患者均需行手术治疗。

三尖瓣狭窄(TS)

病因 多为风湿病引起;最常见于女性;总伴随有二尖瓣狭窄。

临床表现 肝大,腹水,水肿,黄疸,颈静脉扩张并有 y 波缓慢下降(117 章)。胸骨左缘舒张期隆隆样杂音,吸气时可闻及收缩期前杂音增强。胸片可见右房及上腔静脉增大。

治疗

重度三尖瓣狭窄建议行手术治疗,包括瓣膜修补或瓣膜置换。

三尖瓣关闭不全(TR)

病因 通常只是功能性或继发于其他原因所致的右室扩张,常伴有肺动脉高压。

临床表现 严重的右室衰竭,伴有水肿、肝大,颈静脉脉搏为显著的 v 波和快速 y 降段(117 章)。吸气可增强胸骨左缘下段收缩期杂音。

治疗

出现右室衰竭时可给予利尿剂治疗。严重病例(没有严重肺动脉高压)可以行手术治疗,包括三尖瓣成形或瓣膜置换。

120 心肌病和心肌炎

表 120-1 总结了不同心肌病的鉴别特点。

扩张型心肌病(CMP)

左室对称性扩张,收缩期收缩功能下降,常累及右室。

病因 既往有心肌炎病史或“特发性”为常见病因;也可见于乙醇或阿霉素中毒,结缔组织异常,肌肉营养障碍以及“围产期”。一些冠脉疾病(心肌梗死)或慢性主动脉瓣/二尖瓣返流也可以出现相似症状。

表 120-1 心肌病实验室评估

	扩张型	限制型	肥厚型
胸部影像检查	心影中度或显著增大 肺静脉高压	心影轻度增大	心影轻中度增大
心电图	ST 段及 T 波异常	低电压,传导受损	ST 段和 T 波异常 左室肥厚,异常 Q 波
超声心动图	左室扩张并功能异常	左室壁增厚 收缩功能正常或轻度受损	室间隔非对称性肥厚 二尖瓣收缩期前移
核素检查	左室扩张并功能异常(RVG)	收缩功能正常或轻度受损(RVG)	收缩有力(RVG) 灌注受损(^{201}TI)
心脏导管检查	左室扩张并功能异常 左室及右室充盈压升高 心室搏出量减少	收缩功能正常或轻度受损 左室及右室充盈压升高	收缩有力 左室血流流出道阻塞 左、右室充盈压升高

注:RVG:心室核素图;^{201}TI,铊 201

症状 充血性心力衰竭(126 章);快速型心律失常以及来自左室的血栓阻塞外周血管。

体格检查 颈静脉扩张,肺部啰音,左室心尖搏动弥散以及运动异常,第三心音,肝脏肿大,外周水肿;常可闻及二尖瓣及三尖瓣关闭不全所致的杂音。

实验室 ECG 常见左束支传导阻滞以及 ST-T 异常改变。

CXR 常见心脏扩大,肺脏血管再分布以及胸腔积液。

超声心动图 左室及右室扩大伴有整体收缩功能受损。局部室壁运动异常提示冠状动脉疾病而非原发性心肌病。

脑钠肽(BNP) 数值升高见于心力衰竭/心肌病,因为肺部疾病所致呼吸困难的患者则不会出现 BNP 升高。

Rx 治疗

慢性心力衰竭标准治疗(126 章);应用 ACEI(推荐)、血管紧张素受体拮抗剂或联合肼苯哒嗪-硝酸酯等血管扩张剂可以延长生存期。多数病人加用 β-受体阻滞剂(126 章)。进展型心力衰竭患者加用螺内酯。低射血分数(<25%)患者若没有禁忌证应服用华法林长期抗凝。抗心律失常药物(125 章),如胺碘酮,因为可产生致心律失常的副作用,故只推荐用于有症状或持续心律失常的患者。体内植入除颤器是很好的选择。出现宽 QRS 波(≥130ms)并有症状持续存在的患者建议应用双室同步起搏。右室心脏活检提示活动性心肌炎,可以试用免疫抑制剂(因长期作用仍未证实而有争议)。个别经过筛选的患者可以考虑心脏移植。

限制型心肌病

室壁硬度增加使心室舒张功能受损;心室舒张末充盈压增高,病因包括浸润性疾病(淀粉样变,肉瘤,血色沉着病,嗜酸性粒细胞异常),心肌纤维化,Fabry 疾病以及纤维弹性组织增生。

症状 慢性心力衰竭的症状,但以右室衰竭所致外周水肿及腹水等表现占主导。

体格检查 右室衰竭体征:颈静脉扩张,肝大,周围性水肿,三尖瓣返流杂音。也可以发现左室衰竭体征。

实验室 ECG 肢导低电压,窦性心动过速,ST-T 异常。

CXR 轻度左室增大。

超声心动图 双房增大;浸润性疾病特别是淀粉样变可出现心室室壁肥厚(“斑点模式”)。收缩功能多正常或轻度受损。

心脏导管检查 左室及右室舒张末充盈压增高,为舒张早期下陷

和舒张后期高原波即“平方开根号”模式；右室活检可以有效地发现浸润性疾病(直肠或脂肪垫活检可以有效地诊断淀粉样变)

注：必须区分限制型心肌病同需要手术治疗的窄缩性心包炎，CT或MRI可以发现心包炎有心包肥厚。

Rx 治疗

限制钠盐摄入，应用利尿剂减低肺循环及体循环淤血；除非有收缩功能受损或房性心律失常否则不建议应用洋地黄类药物。注：淀粉样变可增加洋地黄类药物敏感性。抗凝治疗有效，特别是嗜酸粒细胞心内膜炎。色素沉着病及肉瘤的特殊治疗分别参见 HPIM-16 第 336 和 309 章。

梗阻性肥厚型心肌病(HOCM)

显著的左室肥厚；通常为没有基础病变的非对称性肥厚。收缩功能正常，左室硬度增加可导致舒张末充盈压升高。

症状　主要是由舒张末压升高、左室流出道阻塞以及心律失常引起；可出现活动时呼吸困难，心绞痛和晕厥前期；也可出现猝死。

体格检查　颈动脉搏动快速上升和双波脉；第四心音，胸骨左缘收缩期粗糙性杂音，心尖部二尖瓣返流所致吹风样杂音；Valsalva 或其他动作可以改变杂音。

实验室　ECG　左室肥厚，Ⅰ、aVL、$V_{5\sim6}$ 导联可出现显著的“间隔”Q 波。房颤或室性心动过速可由动态心电图检查发现。

超声心动图　左室肥厚，通常合并室间隔非对称性肥厚，室间隔厚度/左室后壁厚度≥1.3；左室收缩功能佳则收缩末容积少，若存在左室流出道阻塞，可出现二尖瓣收缩期前移和收缩中期主动脉瓣部分关闭。多普勒超声可以显示收缩早期通过左室流出道的血流加速。

Rx 治疗

应避免剧烈运动。β-受体阻滞剂，维拉帕米，地尔硫䓬或吡二丙胺单个应用均可减少症状。地高辛和其他正性肌力药物、利尿剂和血管扩张剂是禁用的。若出现流出道梗阻或二尖瓣返流则应该应用抗生素预防心内膜炎(85 章)，抗心律失常药物特别是胺碘酮可以抑制房性或室性心律失常。有条件的患者可以应用双腔永久起搏器或向室间隔动脉注射乙醇造成室间隔坏死可以降低左室流出道压力阶差。既往有晕厥或心源性猝死、室性心律失常，左室显著性肥厚(>3cm)及猝死家族史的高危患者应考虑植入自动除颤器。对于药物治疗无效的患者可以行手术治疗。

心肌炎

心肌炎症最常见于病毒感染；可以发展为慢性扩张型心肌病。HIV 感染或莱姆病也可以出现心肌炎。

病史 发热，乏力，心悸；若存在左室功能不全，可出现慢性心力衰竭的症状。病毒性心肌炎可先出现上呼吸道感染。

体格检查 发热，心动过速，第一心音减低，第三心音常可闻及。

实验室 无心肌梗死时出现 CK-MB 和肌钙蛋白升高。康复期病毒抗体滴度可以升高。

ECG 一过性 ST-T 异常。

CXR 心影增大。

超声心动图 左室功能下降；若合并心包炎可以出现心包积液。

℞ 治疗

休息，治疗同慢性心力衰竭（126 章）；若右室活检提示活动性炎症可以考虑应用免疫抑制剂治疗（类固醇激素和硫唑嘌呤），但长期作用未被证实。

121 心包疾病

急性心包炎

病因 见表 121-1。

表 121-1 心包炎最常见原因

特发性
感染（特别是病毒感染）
急性心肌梗死
转移瘤
肿瘤放射治疗（早期可一直到 20 年）
慢性肾功能不全
结缔组织疾病（类风湿性关节炎，系统性红斑狼疮）
药物反应（普鲁卡因，肼苯哒嗪）
心脏手术或心肌梗死后“自体免疫”（几周/月后）

病史 可以出现类似急性心肌梗死样的剧烈胸痛。但疼痛特点为胸膜炎状刺痛并具有体位性（前倾位可缓解）；发热、心悸常见。

体格检查 快速或不规律脉搏，强度不同的粗糙的心包摩擦音，坐位前倾时摩擦音最响。

实验室 ECG(见表121-2和图121-1) 除了aVR及V_1导联外所有导联均可见弥漫性ST段抬高(弓背向上)；可见PR段压低；同急性心肌梗死一样，数天后ST段回复基线水平并出现T波倒置。可以出现房性期前收缩及房颤。不同于心电图各种早期复律(ST-T比值<0.25，而心包炎ST-T比值>0.25)。

表121-2 急性心包炎痛急性Q波心肌梗死心电图比较

ST段抬高	对应心电图导联	ST段和T波	PR段压低
心包炎			
弓背向上	除了aVR及V_1外所有导联	ST段抬高数天；ST段回复基线水平后出现T波倒置	大部分有
急性心肌梗死			
弓背向下	ST段只在梗死区域抬高；相反部位导联可出现ST段压低	ST段抬高同时可在数小时内出现T波倒置，随后可出现病理性Q波	无

CXR 若有大量(>250ml)心包积液则可出现呈"水壶"状样的心脏扩大。

超声心动图 检测心包积液最敏感的检查，多提示有急性心包炎。

Rx 治疗

阿司匹林650～975mg qid或NSAIDs(例如吲哚美欣25～75mgqid)；对于严重的，难治性疼痛，可应用泼尼松40～80mg/d并在数周/月内逐渐减量。对于持续疼痛或反复发作者需行心包切除术。抗凝治疗可以增加心包出血的风险而相对禁忌使用。

心包填塞

该病是由于心包积液聚集所致的危及生命的急症；心室腔受累且心脏搏出量减低。

病因 多有心包炎病史(最常见于肿瘤转移，尿毒症，急性心肌梗死，病毒性或特发性心包炎)，心脏外伤或于心脏手术、起搏器植入术时发生心脏穿孔。

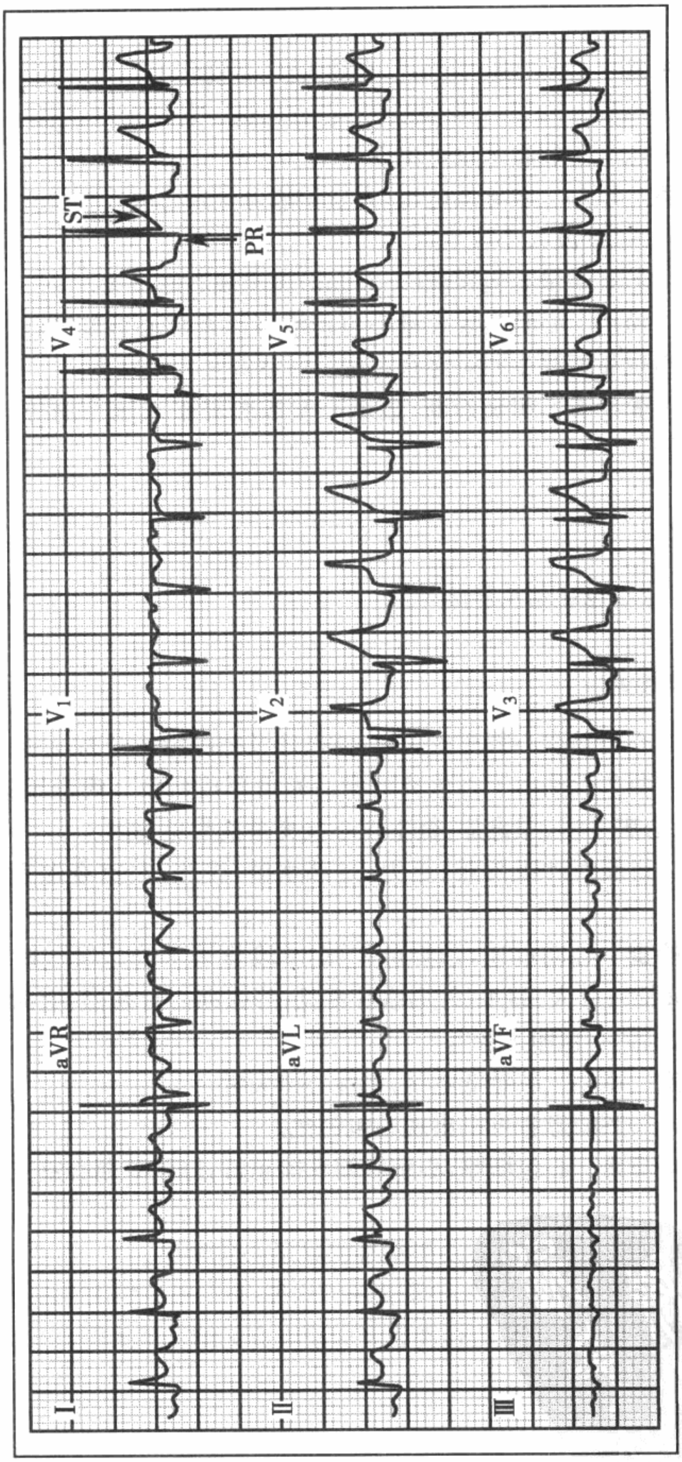


图 121-1 急性心包炎心电图。注意弥漫性 ST 段抬高及 PR 段压低

病史 突发的低血压；亚急性症状包括呼吸困难、虚弱及意识障碍。

体格检查 心动过速，低血压，奇脉（吸气时收缩压下降>10mmHg），颈静脉扩张出现 x 降段，y 降段缺失；心音遥远。若出现亚急性心包填塞，外周水肿、肝大和腹水也可出现。

实验室 ECG 肢导低电压；大量积液可导致心电改变（由于心脏旋转可出现 QRS 波大小改变）。

CXR 若有大量心包积液（>250ml）可出现心影增大。

超声心动图 心脏出现大量心包积液可以造成心脏旋转；右室容积随呼吸出现显著改变同时伴有右房及右室舒张容积减少。

心脏导管检查 明确诊断；显示心室四腔舒张末压力均等；心包压＝右房压。

℞ 治疗

立即行心包穿刺及静脉补液。

窄缩性心包炎

坚硬的心包导致心脏充盈受损，体循环及肺静脉压升高，心脏搏出量减低。有些患者是由于心包炎治愈后瘢痕形成所致。病毒感染、结核菌感染、心脏手术、尿毒症、赘生性心包炎是最常见病因。

病史 进展性呼吸困难、乏力、足部水肿，腹胀；左室衰竭表现不常见。

体格检查 心动过速，颈静脉扩张（y 段显著下降），吸气时显著（Kussmaul 征）；肝大、腹水、外周水肿常见；舒张期心音强烈，有时可闻及第二心音后"心包叩击音"。

实验室 ECG 肢导低电压；房性心律失常。

CXR 50%的患者可以出现心包钙化。

超声心动图 心包增厚，心室收缩功能正常；舒张早期心室充盈突然中断。

CT 或 MRI 较超声心动更精细的显示心包增厚。

心脏导管检查 心房、心室舒张压力均等；心室压力变化表现为开方根号样曲线变化。窄缩性心包炎患者应检查有无结核菌感染（102 章）。

℞ 治疗

心包剥离术。可于数月内逐渐好转。

诊断思路

不明原因的无症状心包积液

若详尽的病史和体格检查不能提示病因，应行以下检查明确诊断：

- 结核菌皮肤试验及培养(102 章)
- 血清白蛋白及尿蛋白检查(肾病综合征)
- 血清肌酐和尿素氮(肾功能衰竭)
- 甲状腺功能(黏液水肿)
- ANA(系统性红斑狼疮和其他胶原-血管疾病)
- 寻找原发肿瘤(特别是肺脏和乳腺)

122 高血压

定义 血压长期高于 140/90mmHg，90%～95%病因不明即(“原发性高血压”)。当病人小于 30 岁或大于 55 岁时，我们要考虑是否存在可纠正的继发性高血压。单纯收缩期高血压(收缩压>160，舒张压<90)通常见于老年患者，主要是由于血管顺应性下降导致。

继发性高血压

肾动脉狭窄 由于动脉粥样硬化(老年男性)或平滑肌发育异常(年轻女性)。症状表现为突然发生的高血压，常规降压治疗无效。可闻及腹部杂音；由于肾素—血管紧张素—醛固酮系统的激活可造成轻度低钾。

肾实质病变 血肌酐升高伴或不伴尿液检查异常(蛋白、细胞、管型)。

主动脉缩窄 多见于儿童或青少年，狭窄多位于主动脉的左锁骨下动脉起始处。体检可发现股动脉搏动减弱或延迟；最大收缩末期杂音可于后背正中闻及。胸片可显示缩窄平面的主动脉及肋骨切迹(由于侧支循环的建立)。

嗜铬细胞瘤 分泌儿茶酚胺的肿瘤，特别是肾上腺髓质肿瘤，年轻或中年患者可出现阵发性或持续性高血压。突然出现的头痛、心悸、大汗都是常见的症状，伴随有体重减轻，体位性低血压和糖耐量递减。若肿瘤局限在膀胱壁则会出现尿频等儿茶酚胺过量所致的症状。辅助检查包括血儿茶酚胺或 24 小时尿儿茶酚胺代谢产物水平测定；肿瘤的定位需待 CT 扫描或血管造影检查明确。

醛固酮增多症 见于醛固酮分泌腺瘤或双侧肾上腺增生。当未使用利尿剂的高血压患者出现低钾时应当高度怀疑(174 章)。

其他原因 应用口服避孕药,伊森科—库欣综合征(174章),甲状腺疾病(173章),甲状旁腺功能亢进(179章),以及肢端肥大症患者(171章)。

诊断思路

病史

大部分病人是没有症状的。个别病人会出现头痛,鼻出血或视力模糊。

诊断特殊类型继发性高血压的线索 口服避孕药或糖皮质激素;阵发性头痛,出汗、心悸(嗜铬细胞瘤);肾病病史或腹部肿瘤(肾性高血压)。

体格检查

用大小合适的血压计测量血压(大胳膊配大袖带)。测量双上肢及一侧下肢的血压(估测有无血管缩窄)。高血压的体征包括视网膜动脉改变(狭窄/压迫);左室抬举样搏动,主动脉瓣区第二心音增强,可闻及第四心音。诊断特殊类型继发性高血压的线索包括库欣面容、甲状腺肿大、腹部杂音(肾动脉狭窄)、股动脉搏动延迟(主动脉缩窄)。

实验室检查

继发性高血压筛查 所有诊断高血压的患者均需检查:(1)血肌酐,尿素氮和尿液检查(肾实质病变);(2)在没有利尿剂应用时的血钾水平(低钾血症支持醛固酮增多或肾动脉狭窄);(3)胸片(主动脉缩窄时的远端主动脉弓及肋骨切迹)(4)心电图(左室肥厚提示慢性高血压);(5)其他有利于诊断的筛查检查包括CBC,血糖,甘油三脂,血钙和尿酸。

进一步检查 若筛查化验异常或降压治疗无效均提示某些特异诊断:(1)肾动脉狭窄:血管核磁共振,卡托普利肾图,双侧肾脏超声,数字减影血管造影术,肾脏血管造影,肾静脉肾素测定;(2)库欣综合征:地塞米松抑制实验(174章)(3)嗜铬细胞瘤:24小时尿儿茶酚胺、香草基杏仁酸、甲氧基肾上腺素测定以及血浆甲氧基肾上腺素测定(4)原发性醛固酮增多症:血浆肾素水平降低而醛固酮分泌增多,均不随容量扩增而改变(5)肾实质病变:(139章,149章)

Rx 治疗

药物治疗原发性高血压(图122-1,图122-2) 治疗的目标是尽可能应用单独一种药物控制血压而副作用最小。一线药物包括利尿药,β-受体阻滞剂,血管紧张素转换酶抑制剂,血管紧张素受体拮抗剂和钙离子通道阻滞剂。

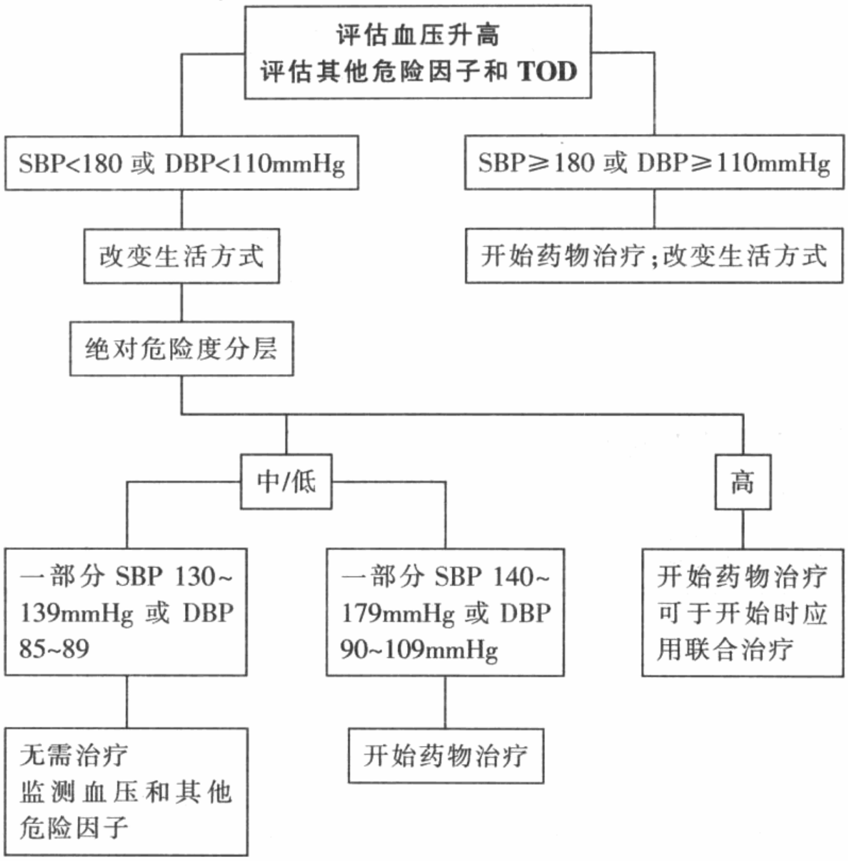


图 122-1 高血压患者的起始治疗。参看表 122-1 列出了起始用药的分类。起始评估中,患者需要进行心血管危险度分层:血压水平;危险因子—吸烟,肥胖,男性等—从 0 个危险因子(低危)到三个或更多危险因子(糖尿病等同高危),靶脏器受损(TOD,临床心血管或肾脏疾病)或糖尿病(若出现均为高危不论有无其他危险因子)。SBP 收缩压,DBP 舒张压

利尿剂(表 47-1) 应该是大部分降压治疗的基础。噻嗪类利尿剂由于是长效制剂而优于襻利尿剂,但是襻利尿剂在肾小球滤过率 GFR＜25ml/min 时更有效。主要的副作用包括低血钾,高血脂和高尿酸,若减少用药剂量可以相应减少副作用产生(双氢克尿噻 12.5～50mg,qd)。利尿剂在老年人和黑人中特别有效。应用洋地黄类药物的病人尤其应注意预防低钾。

β-受体阻滞剂 对于运动机能亢进的年轻患者效果特别好,从低剂量开始给予(阿替洛尔 25mg,qd)。相对禁忌证:支气管痉挛,慢性心力衰竭,房室传导阻滞,心动过缓,胰岛素依赖性糖尿病。

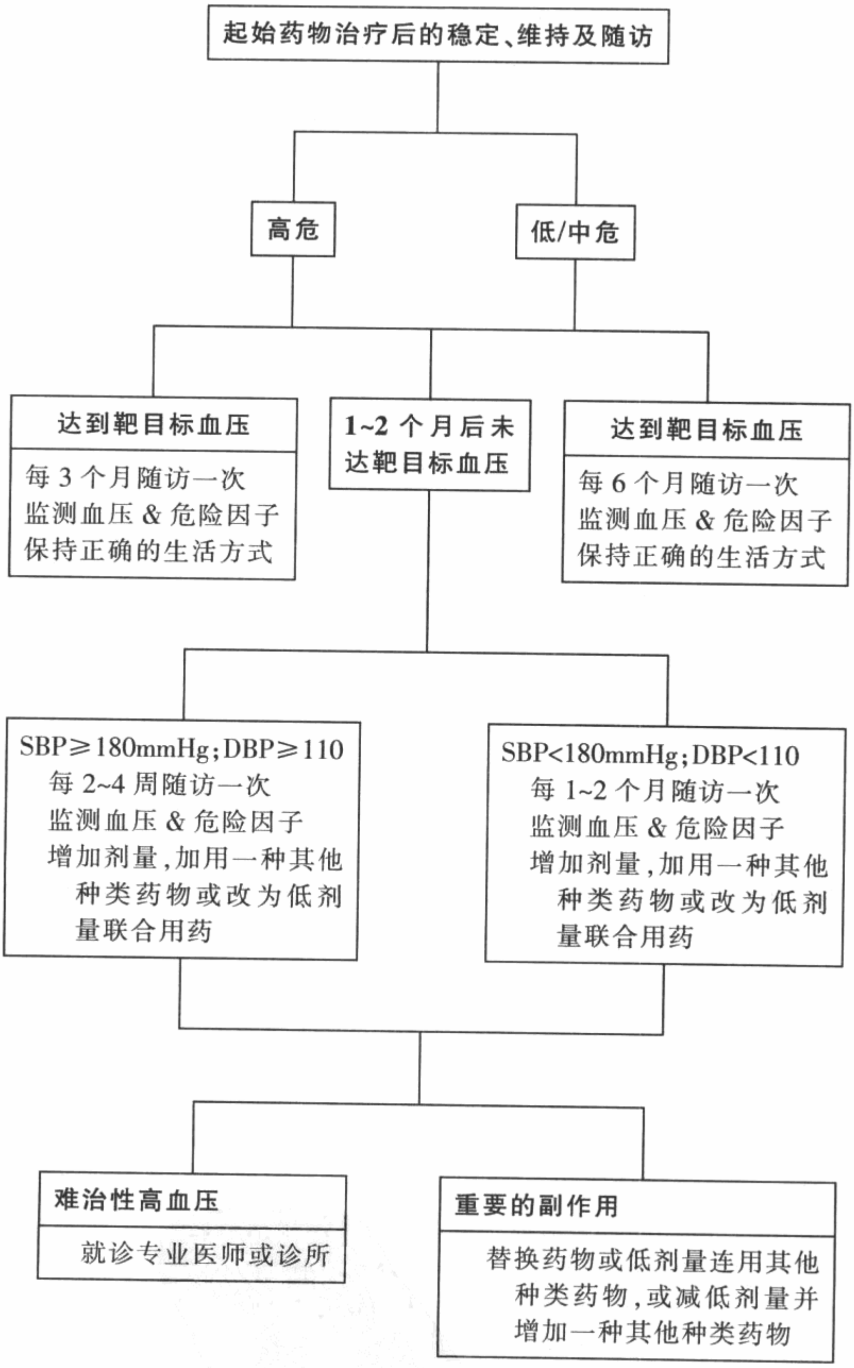


图 122-2 高血压患者在给予初始药物治疗后的随访。图 122-1 为初始治疗,表 122-1 为药物选择

血管紧张素转换酶抑制剂 发生副作用的概率很低因而具有很好的耐受性。可以单独使用或联合其他降压药如利尿药，β-受体阻滞剂和钙离子通道阻滞剂。少见的副作用包括皮疹，血管性水肿，蛋白尿，白细胞减少，特别是血肌酐升高的病人多见。10％的病人在治疗中可以出现干咳，此时需要更换药物。存在双侧肾动脉狭窄的患者应用血管紧张素转换酶抑制剂会加重肾功能的恶化。

保钾利尿剂与血管紧张素转换酶抑制剂同用时应注意防止高钾血症。若病人存在血管内容量不足，应先停用利尿剂 2～3 天后开始从小剂量应用血管紧张素转换酶抑制剂(卡托普利 6.25mg，bid)

若患者因咳嗽或血管源性水肿不能耐受血管紧张素转换酶抑制剂可以考虑更换为血管紧张素受体抑制剂。

钙离子通道阻滞剂 直接的血管扩张剂；都具有负性肌力作用(尤其是维拉帕米)，对于左室功能不全的病人是慎用的。维拉帕米和程度较轻的硫氮䓬酮都可以导致心动过缓、房室传导阻滞，因此不能和 β-受体阻滞剂合用，应用缓释制剂如短效二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂还可以增加冠脉事件的发生。

如果药物降压效果不佳，应寻找有无继发性高血压，特别是肾动脉狭窄和嗜铬细胞瘤。表 122-1 列出了起始药物治疗指南。

特殊情况

怀孕 安全的降压药包括甲基多巴(250～1000mg，bid 或 tid，po)和肼苯哒嗪(10～150mg，bid 或 tid，po)。钙离子通道阻滞剂应用于孕妇也是安全的。β-受体阻滞剂应小心使用，有报道应用 β-受体阻滞剂会导致婴儿出现低甘油三酯和低体重。血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂是禁用的。

肾脏病变 应用标准噻嗪类利尿剂可能无效，可以考虑单独或联合应用美托拉宗、呋塞米、布美他尼。

糖尿病 理想血压降至 130/85mmHg，血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂作为一线药物兼有降压和减缓肾功能恶化的作用。

恶性高血压 舒张压＞120mmHg，是内科急症。如果出现心脏失代偿(慢性心衰、心绞痛)、脑病(头痛、晕厥、视觉障碍)或肾功能恶化则应立即处理。治疗高血压危象的药物包括静推拉贝洛尔 10～80mg 或静点硝酸甘油 5～100μg/min。当患者症状改善且舒张压下降时可将药物改成口服。

表 122-1 高血压患者选择起始药物治疗指南

药物种类	绝对适应证	相对适应证	绝对禁忌证	相对禁忌证
利尿剂	心力衰竭 老年患者 收缩期高血压	糖尿病	痛风	血脂异常 性欲活跃男性
β-受体阻滞剂	心绞痛 心肌梗死后 快速型心律失常	心力衰竭 怀孕 糖尿病	哮喘和 COPD 心脏传导阻滞[a]	血脂异常 运动员和体力活跃的患者 外周血管疾病
ACEI	心力衰竭 左室功能不全 心肌梗死后 糖尿病肾病		怀孕 高钾血症 双侧肾动脉狭窄	
血管紧张素受体拮抗剂	ACEI 致咳嗽	心力衰竭	怀孕 双侧肾动脉狭窄 高钾血症	
钙离子拮抗剂	心绞痛 老年患者 收缩期高血压	外周血管疾病	心脏传导阻滞[b]	充血性心力衰竭[c]

[a] 2 度或 3 度房室传导阻滞

[b] 出现 2 度或 3 度房室传导阻滞禁用维拉帕米或地尔硫䓬

[c] 维拉帕米或地尔硫䓬

注:COPD,慢性阻塞性肺病;ACEI,血管紧张素转换酶抑制剂

123 ST 段抬高型心肌梗死

及早发现并及时处理急性心肌梗死是必要的；诊断依赖于典型的病史，心电图以及血清学指标。

症状 胸痛类似于心绞痛但更加严重和持久；休息以及硝酸甘油不能完全缓解症状，通常伴有恶心、出汗以及濒死感。但是也有 25% 的病人是没有症状的。

体格检查 面色苍白、大汗、心悸，可闻及第 4 心音，心脏搏动紊乱。如果存在慢性心力衰竭，则会出现肺部湿啰音和第 3 心音。颈静脉怒张通常见于右心室梗死。

心电图 ST 段抬高，紧接着出现 T 波倒置，若干小时后出现病理性 Q 波（图 118-3 和 118-4）。

非 Q 波型心肌梗死（也叫做非 ST 段抬高型心肌梗死） 会出现 ST 段压低以及持续的 ST-T 改变而没有 Q 波出现。对比既往心电图会有所帮助。（124 章）

心脏生物学指标 掌握时间进程具有诊断性帮助；肌酸肌酶（CK）水平会在 4～8 小时内升高，24 小时到达顶峰，48～72 小时回落至正常。CK-MB 同工酶也是心肌梗死的特异性指标，但心包炎或电除颤后也可出现升高。总 CK（非 CK-MB）升高 2～3 倍也可见于肌肉注射，剧烈活动或其他骨骼肌肉外伤。CK-MB/CK 数值≥2.5 提示急性心肌梗死。CK-MB 在急性再灌注治疗（见下）后会出现峰值前移（大约在 8h 左右）。心脏特异指标肌钙蛋白 T 和肌钙蛋白 I 对于心肌损伤诊断具有特异性并且是急性心肌梗死诊断的理想指标。他们可以持续 7～10 天。这些心脏指标应该分别在发病时，6～9 小时后以及 12～24 小时测量。

无创性影像学检查 当心肌梗死诊断不明确时有辅助诊断作用，超声心动可以探测到梗死区域的运动异常（但是不能分辨急性心肌梗死与陈旧性的心肌瘢痕）。超声心动也可以探测右室心肌梗死，左室动脉瘤和左室血栓。心肌灌注成像（铊 201 或锝 99）对于发现血流灌注降低区域是敏感的但是对于诊断心肌梗死则是非特异的。

Rx 治疗

初始治疗

目标是：（1）尽快明确患者是否适合再灌注治疗（2）缓解疼痛（3）预防/治疗心律不齐和机械性并发症。

- 除非病人不能耐受阿司匹林，应该立即给予阿司匹林（162～

325mg 即刻咀嚼口服，然后每天口服 162～325mg）。

• 尽快完善病史、体格检查和心电图以明确有无 ST 段抬高型心肌梗死（连续 2 个导联 ST 段抬高>1mm 或出现新发的左束支传导阻滞）以及是否适合再灌注治疗〔经皮冠脉介入治疗（PCI）或溶栓治疗〕，该治疗可以降低梗死面积，左室功能不全和死亡率。

• 经皮冠状动脉介入治疗较溶栓治疗更有效，而且有经验的治疗中心因为可以迅速实施介入治疗而广泛采用（图 123-1），特别是当诊断不明确或出现心源性休克、出血风险增加或症状持续超过 3 个小时的时候。

• 当经皮冠状动脉介入治疗不适合或较开始溶栓治疗延迟>1 个小时的时候（图 123-1），则应该采用静脉溶栓治疗。从入院到开始治疗<30 分钟可以获得最好的效果，并且在溶栓治疗前确定有无禁忌证（图 123-2）。治疗最好在发病后 1～3 个小时内完成，若胸痛持续或 ST 段抬高且无病理性 Q 波形成，12 小时内也是有效的。并发症包括出血、再灌注心律失常，少数应用链激酶的患者可以出现过敏反应。先给予负荷剂量肝素 60U/kg（最大剂量 4000U），继而以 12（U/kg）/h（最大 1000U/h）静点并联用除了链激酶以外的其他溶栓药物（图 123-2）。使 APTT 为对照值的 1.5～2 倍（50～70s）。

• 若经过溶栓治疗后胸痛或 ST 段抬高持续超过 90 分钟，应考

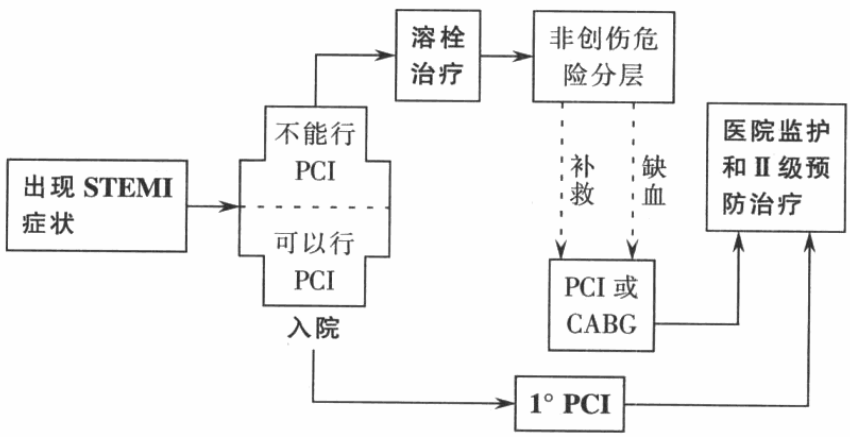


图 123-1 ST 段抬高型心肌梗死再灌注选择。若住院，可以行经皮冠状动脉介入治疗。若不能，可以行溶栓治疗（图 123-2）。接受溶栓治疗的患者均需接受非创伤危险分层（非创伤危险层）。持续存在胸痛或溶栓治疗 90 分钟后仍有 ST 段升高的患者应考虑进行补救性的经皮冠状动脉介入（PCI）治疗。溶栓治疗后，在住院期间反复发生心肌缺血或诱发心肌缺血的非创伤性试验阳性的患者可以考虑行冠状动脉造影检查和 PCI 或冠状动脉旁路搭桥手术（CABG）

治疗入选标准

1. 急性心肌梗死所致的胸痛持续≥30 分钟
2. 急性 Q 波型心肌梗死的心电图：
   - 至少有前壁、下壁或侧壁的 2 个导联 ST 段抬高(≥0.1mv)
   - V1、V2 导联急性 ST 段压低合并显著的 R 波(后壁心肌梗死)
3. 从症状开始到开始治疗

   ≤3h；<6h：获益最大

   延迟至 12h：获益较少，但若胸痛持续存在仍有效

↓

禁　忌　证

- 2 周内有大型手术或外伤
- 活动性内出血或视网膜出血性病变
- 急性心包炎或主动脉夹层
- 心肺复苏>10 分钟
- 颅内肿瘤或有开颅手术病史
- 既往有脑血管事件发生或有脑出血病史
- 显著高血压(>180/110mmHg)
- 已知有出血体质或 INR≥2.0

↓

溶栓药物	药物用量
链激酶	1h 内给予 150 万单位
tPA	负荷量 15mg，而后 30 分钟内给予 50mg，随后的 1h 内再给予 35mg
rPA	负荷量 10U，间隔 30 分钟后再次给予负荷量 10U

↓

协同溶栓治疗的药物

1. 阿司匹林 160~325mg 口服 QD
2. 如果应用 tPA、rPA 或 TNK：应用肝素使 aPTT=对照值×1.5/2 并维持 48 小时

↓

如下情况需行冠状动脉造影：

- 住院期间反复发作心肌缺血
- 出院前或出院后行运动负荷试验阳性

图 123-2 急性心肌梗死患者溶栓治疗

虑进行补救性的经皮冠状动脉介入治疗。溶栓治疗后反复出现心绞痛或运动负荷试验阳性的患者可以考虑行冠状动脉造影检查。

非 ST 段抬高型(非 Q 波型)心肌梗死患者的初始治疗是不同的(124 章)。值得注意的是,溶栓治疗是禁忌的。

其他标准治疗(不论是否进行再灌注治疗):

• 入住心内科监护病房并给予持续心电监护。

• 开通静脉通道以防出现重症心律失常。

• 疼痛治疗:(1)每隔 5～10 分钟给予吗啡 2～4mg 静脉注射直到疼痛缓解或出现副作用〔恶心、呕吐、呼吸抑制(给予纳洛酮 0.4～1.2mg 静脉注射),低血压(若有窦性心动过缓,给予阿托品 0.5mg 静脉注射;或谨慎的给予扩容治疗)〕;(2)若收缩压＞100mmHg,给予硝酸甘油 0.3mg 舌下含服;缓解疼痛:给予静脉硝酸甘油(从 10μg/min 开始,逐渐增加剂量至 200μg/min,密切监测血压);不宜在应用昔多芬后 24 小时内或特得芬(均用于治疗勃起功能障碍)48 小时内使用硝酸酯类药物;(3)β-受体阻滞剂(见下)。

• 鼻导管吸氧 2～4L/min(维持血氧饱和度＞90％)。

• 轻度镇静(地西泮 5mg 口服 4 次/天)。

• 清淡的食物,保持大便通畅(钠盐摄入 100～200mg/d)。

• β-受体阻滞剂(122 章)可以降低心肌氧耗,限制梗死面积,降低死亡率。特别是对患有高血压、窦性心动过速或持续缺血性疼痛的患者有效;禁忌证包括慢性心功能不全急性发作,收缩压＜95mmHg,心率＜50 次/分,房室传导阻滞,或有支气管痉挛病史。(每隔 5～10 分钟静脉注射美托洛尔 5mg 至总量 15mg),随后给予口服剂量(美托洛尔 25～100mg,bid)。

• 抗凝/抗血小板聚集:接受溶栓治疗的患者如上所述应同时接受肝素和阿司匹林治疗。若没有行溶栓治疗,也应给予阿司匹林 160～325mg 口服 QD 和低剂量肝素(5000U 皮下注射 q12h 预防深静脉血栓)。有严重慢性心功能不全、超声心动提示心室血栓,或是前壁心肌梗死有大面积运动障碍的患者建议先给予足量的静脉肝素(APTT＝对照值×2)或低分子量肝素(依诺肝素 1mg/kg 皮下注射 q12h),随后给予口服抗凝药物。持续口服抗凝药物 3～6 个月后更换为阿司匹林。

• ACEI 类药物可以降低急性心肌梗死后的死亡率,对于 ST 段抬高型心肌梗死的患者应该在住院 24 小时内给予。试验性给予卡托普利 6.25mg 口服并逐渐增至 50mg,tid 口服。患有慢性心功能不全或无症状的左室功能不全(EF≤40％)患者出院后应继续服用 ACEI;如果不能耐受 ACEI 类药物,可以应用血管紧张素受体拮抗剂(缬沙坦或坎地沙坦)

• 应该测量血清镁水平并及时补充从而降低发生心律失常的风险。

并发症(心律失常见125章)

室性心律失常 单发的室性期前收缩发作频繁。诱发因素应被纠正〔低氧血症,酸中毒,低钾血症(保持血钾水平在4.5mmol/L),高钙血症,低镁血症,慢性心功能不全,可以导致心律失常的药物〕。β-受体阻滞剂可以消除异位室性心律。其他抗心律失常药物可在出现持续室性心律失常时应用。

室性心动过速 若血流动力学不稳定,应立即进行电转复(非同步除颤电流为200～300J)。若循环系统稳定,可以静脉应用利多卡因〔负荷量1.0～1.5mg/kg,继而以20～50μg/(kg·min)的速度静点;若为高龄患者或存在慢性心力衰竭或肝脏疾病的患者可以减慢至1mg/min〕,普鲁卡因胺(在20～30分钟内静脉注射负荷量15mg/kg,继而以1～4mg/min静点),静脉应用胺碘酮(在20～30分钟内静脉注射负荷量75～150mg,继而以1mg/min静点6个小时,再减至0.5mg/min)。

心室颤动 室颤需要立即电除颤(200～400J)。若不成功,应立即开始心肺复苏(13章)。心肌梗死后数天或数周内出现的室性心律失常提示泵衰竭并需要非创伤性电生理检查和ICD植入。

加速型室性逸搏心律 宽QRS波,规整的节律,心率60～100次/分,通常是没有危险的;若出现低血压,可给予阿托品0.6mg静脉注射。

室上性心律失常 慢性心力衰竭、低氧血症、疼痛、发热、心包炎、低血容量、药物都可以导致窦性心动过速。若病因不明确,可以给予β-受体阻滞剂。若持续窦性心动过速(>120),应用Swan-Ganz漂浮导管区分慢性心力衰竭和血容量下降。其他室上性心律失常(阵发性室上性心动过速,房扑,房颤)多是由慢性心力衰竭继发所致,可采用地高辛治疗(126章)。若没有心力衰竭,可以应用维拉帕米或β-受体阻滞剂(125章)。若血流动力学不稳定,可采用电转复。

缓慢性心律失常和房室传导阻滞(125章) 下壁心肌梗死通常会引起迷走神经兴奋或分离的房室结缺血。若血流动力学允许(慢性心力衰竭,低血压,紧急的室性心律失常),可以每隔5分钟静脉注射阿托品0.5mg(总量2mg)。若没有改善,可以应用临时体外或体内心脏起搏器。应避免使用异丙肾上腺素。前壁心肌梗死,房室传导受损通常提示广泛的心脏组织坏死。下列情况可应用临时体外或体内心脏起搏器:(1)完全性心脏房室传导阻滞;(2)莫氏Ⅱ度房室传导阻滞(125章);(3)新发的双侧束支传导阻滞(右束支传导阻滞、左束支传导阻滞+左前束支传导阻滞,右束支传导阻滞+左后束支传导阻滞);(4)合并低血压或慢性心力衰竭的缓慢型心律失常。

充血性心力衰竭 慢性心力衰竭是由于“心脏泵”的收缩功能障碍所致,增加了左室舒张期的室壁硬度和/或急性机械性并发症。

症状 呼吸困难，端坐呼吸，心动过缓。

检查 颈静脉怒张，第三、第四心音奔马律，肺部啰音，若出现二尖瓣关闭不全或室间隔缺损可闻及收缩期杂音。

Rx 治疗（16章和126章）

初始治疗包括利尿剂（呋塞米10～20mg静脉注射），吸氧，以及血管扩张剂，特别是硝酸酯类〔口服，局部敷贴或静脉制剂除非存在低血压（收缩压<100mmHg）〕；除非出现室上性心律失常，地高辛不建议用于急性心肌梗死。利尿剂，血管扩张剂和正性肌力药物（表123-1）应在有创伤性的血流动力学监测下（肺动脉内Swan-Ganz漂浮导管，动脉线）应用，特别是合并有低血压的患者（表123-2，图123-3）。急性心肌梗死患者理想的肺毛细血管楔嵌压（PCW）为15～20mmHg；若没有低血压，PCW>20mmHg时可应用利尿剂和血管扩张剂治疗〔静脉应用硝酸甘油10μg/min或硝普钠0.5μg/(kg·min)〕从而达到理想的血压、PCW以及体循环阻力（SVR）。

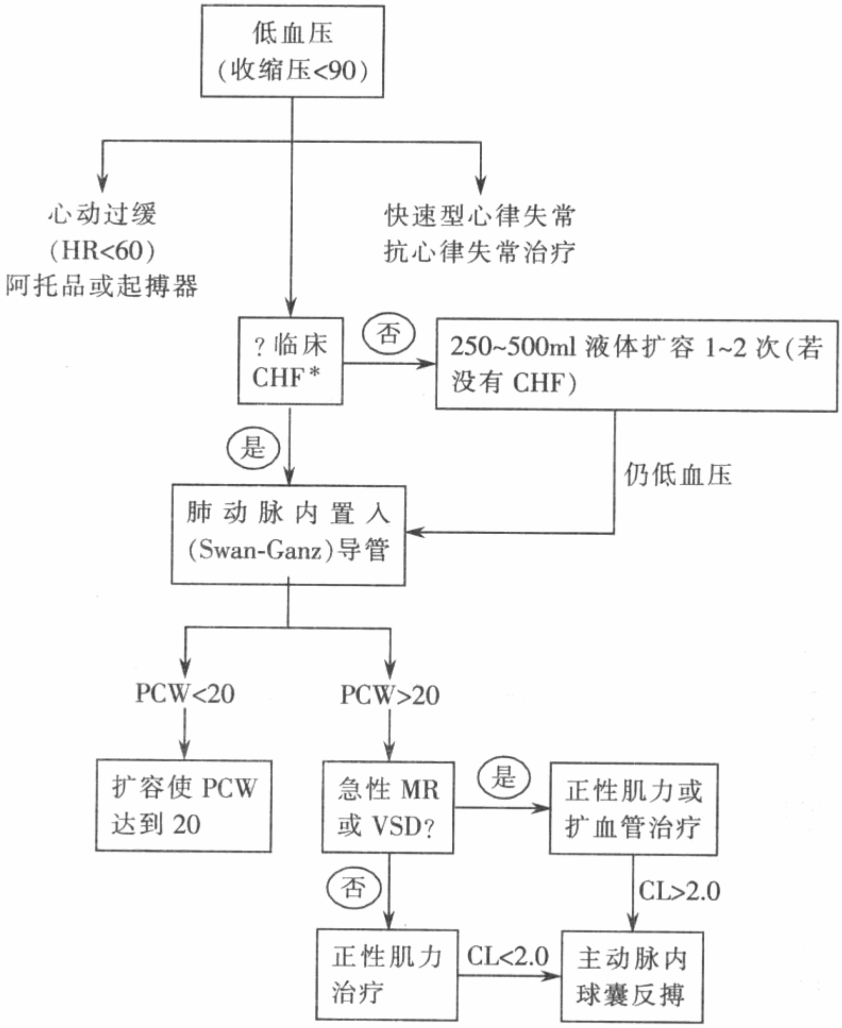
表123-1 急性心肌梗死患者静脉应用血管扩张剂和正性肌力药物

药物	剂量范围	备注
硝酸甘油	5～100μg/min	可以改善缺血心肌的冠脉循环
硝普钠	0.5～10μg/(kg·min)	更有效的血管扩张剂，但改善冠脉循环作用弱于硝酸甘油 应用时间>24小时或肾功能不全患者，应注意硫氰酸盐中毒（视力模糊，耳鸣，谵妄）
多巴酚丁胺	2～20μg/(kg·min)	可增加心排血量，降低PCW，但不能升高血压
多巴胺	2～10μg/(kg·min)有时更高	较多巴酚丁胺更适用于低血压患者，血流动力学作用同剂量相关：(μg/(kg·min)) <5：增加肾脏血流 2.5～10：正性肌力作用 >10：血管收缩
埃米力农	0.75mg/kg静推，后以5～15μg/(kg·min)静点	正性肌力和血管扩张剂 可以同多巴胺及多巴酚丁胺合用 可导致血小板减少
米力农	50mg/kg静推，后以0.375～0.75μg/(kg·min)静点	可导致室性心律失常

表 123-2 急性心肌梗死血流动力障碍

疾病	心排指数 (L/min)/m^2	PCW/mmHg	收缩压/mmHg	治疗
无并发症	>2.5	≤18	>100	—
低血容量	<2.5	<15	<100	生理盐水补液即可 下壁心肌梗死应考虑到右室梗死(特别是当右心房压>10)
容量过多	>2.5	>20	>100	利尿剂(呋塞米 10~20mg 静点) 硝酸甘油,局部敷贴或静脉用药(表 123-1)
左室衰竭	<2.5	>20	>100	利尿剂(呋塞米 10~20mg 静点) 静脉硝酸甘油(若有高血压,用硝普盐)
严重左室衰竭	<2.5	>20	<100	血压≥90:IV 多巴胺±IV 硝酸甘油或硝普钠 血压<90:IV 多巴胺 若合并肺水肿:静脉应用呋塞米利尿;不适用于低血压患者 若出现新发收缩期杂音,考虑急性 VSD 或二尖瓣关闭不全
心源性休克	<1.8	>20	<90 合并少尿意识障碍	静脉应用多巴胺 主动脉内球囊反搏 冠状动脉造影可能挽救生命

PCW,肺毛细血管楔嵌压;VSD,室间隔缺损



*CHF 表现为肺部啰音,颈静脉扩张

图 123-3 急性心肌梗死患者低血压治疗;肺毛细血管楔嵌压(PCW)

$$SVR=\frac{(\text{平均动脉压}-\text{平均右房压})\times 80}{\text{心输出量}}$$

正常 SVR＝900－1350dyn. s/cm^5。若 PCW＞20mmHg 且合并低血压(表 123-2 和图 123-3),评估有无室间隔缺损或急性二尖瓣关闭不全,可加用多巴胺,开始 1～2μg/(kg・min),逐渐增加剂量至 10μg/(kg・min);注意药物诱导的快速性心律失常或室性异位心律。

若慢性心力衰竭在应用静脉血管扩张剂后得到改善,应随后给予口服 ACEI(卡托普利,依纳普利,伊辛普利—血管紧张素受体拮抗剂)或联合应用硝酸酯类和肼苯哒嗪(126 章)。

心源性休克（14 章） 重度左室衰竭伴有低血压（收缩压<80mmHg）、PCW 升高（>20mmHg）、少尿（<20ml/h）、外周血管收缩、反应迟钝和代谢性酸中毒。

Rx 治疗

Swan-Ganz 导管和动脉血压监测是必需的；通过（应用利尿剂或输液）调整容量使平均 PCW 达到 18～20mmHg。主动脉内球囊反搏可以用来维持血压和降低 PCW。应用面罩吸入高浓度纯氧。若合并肺水肿，可以考虑气管插管进行机械通气。急性机械性并发症（见下）应及早发现并给予处理。

若心源性休克在心肌梗死开始后 4 个小时内出现，紧急行 PCI 再灌注治疗可以显著改善左室功能。

低血压 多见于右室心肌梗死，尤其是在下壁或后壁心肌梗死时应注意除外右室梗死，若颈静脉扩张和右心前负荷增重（没有典型的肺部啰音，PCW 也可以正常）；右室导联心电图可见到典型的 ST 段抬高，超声心动可以明确诊断。治疗包括扩容，测量 PCW 和血压。非心源性低血压应考虑低血容量，急性心律失常或败血症。

急性机械性并发症 急性心肌梗死后 1 周内出现乳头肌缺血/梗死造成室间隔缺损和急性二尖瓣关闭不全，特征性的表现为慢性心力衰竭急性发作和新发的收缩期杂音。心脏多普勒超声可以明确诊断。PCW 曲线可见大 v 波，心导管显示右心房和右心室间血氧浓度的递增提示室间隔缺损。

紧急药物治疗包括血管扩张剂（静点硝普钠：从 10μg/min 开始直到收缩压维持在 100mmHg）；主动脉内球囊反搏可以用来维持心脏排血量。若患者病情稳定，可以将外科手术治疗延迟至急性心肌梗死后 4～6 周，若患者病情不稳定则应及时进行手术。急性心室游离壁破裂可以出现血压突然下降、脉搏、意识丧失，但心电图仍可见正常节律，此时紧急外科手术至关重要，否则死亡率很高。

心包炎 可引起胸膜炎，体位性疼痛和心包摩擦音（121 章）；房性心律失常多见；需同反复发作的心绞痛鉴别。给予阿司匹林 650mg，口服 4 次/日。如果怀疑心包炎应延迟使用抗凝药物从而避免心包填塞出现。

心室壁瘤 梗死心肌造成左室局部室壁膨隆。真性室壁瘤多存在瘢痕组织，不会破裂。但是易合并慢性心力衰竭，室性心律失常和血栓形成。典型的心电图可见心肌梗死后持续 ST 段抬高超过 2 周；超声心动和左室造影可以明确诊断。不论是室壁瘤内出现血栓还是由于前壁心肌梗死所形成的大面积室壁瘤都需服用华法林 3～6 个月。

假性室壁瘤是由于心脏破裂造成心包局部包裹积血和机化性血栓形成;与左室腔直接相通;可通过外科手术修复预防心脏破裂。

复发性心绞痛 通常伴有一过性 ST-T 改变;高度提示可能再次发生心肌梗死;若心梗后早期出现(<2 周),可直接行冠状动脉造影以明确患者是否适合行冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路搭桥手术。

二级预防

对于没有实施冠脉造影检查或冠脉介入治疗的患者,应在出院前或出院后尽快进行运动负荷试验。对于试验结果阳性的患者亚群(低运动负荷就出现心绞痛,大面积可诱发的心肌缺血,或伴有左室射血分数降低的可诱发心肌缺血)有必要进行心脏导管检查评价再次发生梗死的风险。除非有禁忌证(哮喘,慢性心力衰竭,心动过缓,1 型糖尿病),β-受体阻滞剂(噻吗洛尔,10mg,bid;美托洛尔,25～100mg,bid)应在急性心肌梗死后至少规律服用 2 年(表 122-1)。阿司匹林(80～325mg/d)可以降低再梗发生的风险,除非出现禁忌证(活动性消化道溃疡,过敏)。对于不能耐受阿司匹林的患者,可以应用氯吡格雷(75mg/d)代替。若左室射血分数≤40%,是否应用 ACEI(卡托普利 6.25mg,PO,tid,逐渐增加至靶剂量 50mg,PO,tid)仍不确定。

应鼓励心脏病危险因子的控制:停止吸烟;控制高血压、糖尿病、血脂〔靶目标 LDL≤2.6mmol/L(≤100mg/dl)〕(181 章)以及进行分级运动。

124 慢性稳定型心绞痛,不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死

慢性稳定型心绞痛

心绞痛,是冠状动脉粥样硬化性心脏病最常见的临床表现,由于心肌氧供需失衡,最常见于粥样硬化性冠状动脉阻塞。其他包括主动脉瓣膜疾病(119 章),肥厚型心肌病(120 章),以及冠状动脉痉挛(见下)均可导致心肌供氧失衡以及心绞痛发作。

症状 典型的心绞痛同牵伸或情绪不安相关;休息或硝酸甘油可以迅速缓解症状(32 章)。主要的危险因素是吸烟,高血压,高胆固醇血症(LDL 升高,HDL 降低),糖尿病以及冠状动脉粥样硬化性心脏病早发家族史(年龄<55)。

体格检查 通常情况下可无异常;动脉杂音或视网膜血管异常病变提示普遍的动脉粥样硬化;第四心音常可闻及;在心绞痛急性发作时,其他体征包括明显的第三、第四心音,出汗,肺部啰音,因乳头肌缺

血所致二尖瓣关闭不全引起的一过性杂音。

实验室检查 心电图 心绞痛发作间期可以完全正常或仅提示陈旧性心肌梗死(118章)。心绞痛发作期间可以出现典型的ST段和T波异常改变(ST段压低反映心内膜下缺血;ST段抬高反映急性心肌梗死或一过性冠状动脉痉挛)。急性心肌缺血常伴随室性心律失常。

负荷试验 提高冠状动脉粥样硬化性心脏病的诊断(图124-1)。通过踏板或蹬车达到靶心率或出现症状(胸痛,头晕,低血压,明显呼吸困难,室性心动过速)、具有诊断意义的ST段改变。有用的信息包括达到运动目标所需要的时间;最大心率和血压;运动强度,形态学,ST

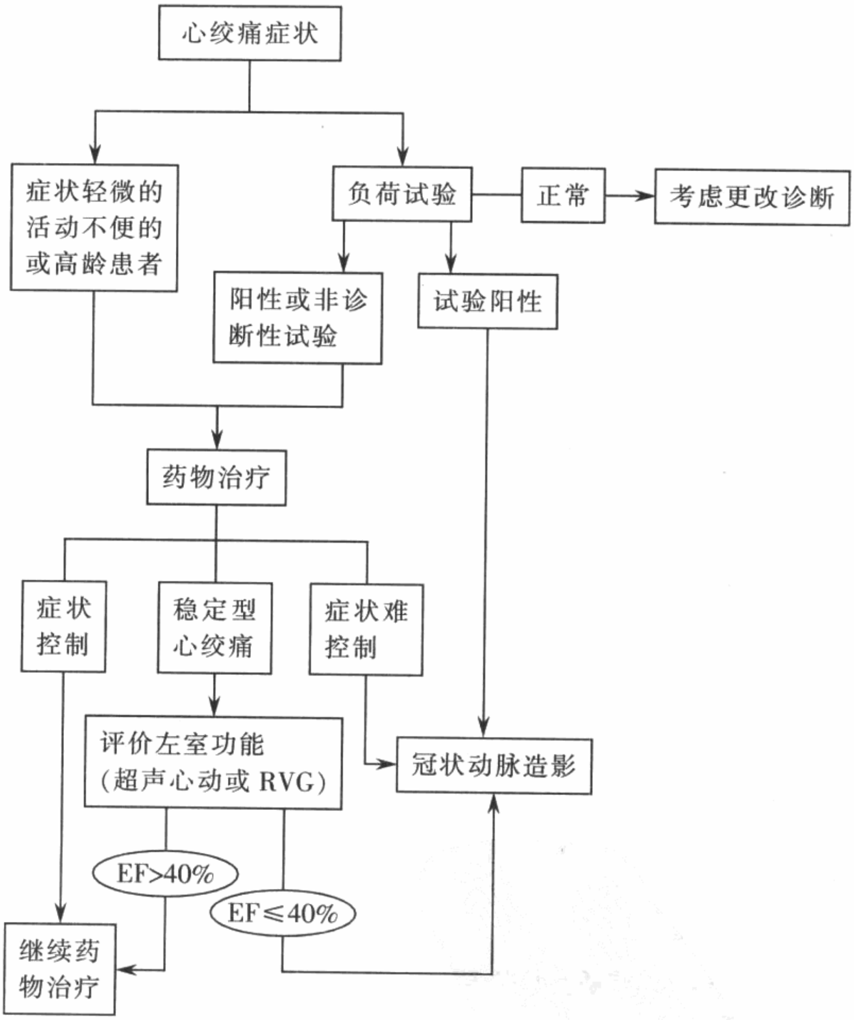


图124-1 运动负荷试验在诊治冠状动脉粥样硬化性心脏病中的作用。RVG,心室核素显像;EF,左室射血分数

段压低持续时间；是否出现以及在运动的何种阶段出现疼痛、低血压和室性心律失常。铊201(或锝99)核素检查可以增加诊断的敏感性和特异性并且可以防止由于基础心电图异常对于试验的干扰(例如左束支传导阻滞)。注意：运动试验不能在患者出现急性心肌梗死、不稳定心绞痛以及严重主动脉瓣狭窄时进行。若患者不能进行运动，可以静脉内给予潘生丁或腺苷联合铊或锝核素扫描检查，或者可以在超声心动下进行多巴酚丁胺激发试验。(表124-1)

表124-1 压力负荷试验指导

患者亚群	建 议
可以运动的患者	
若基础心电图中ST-T是等电位的	标准运动负荷试验(踩踏板，自行车或手臂重力负荷)
若基础心电图中ST-T段异常(如左束支传导阻滞，左室肥厚伴劳损地高辛应用)	标准运动负荷试验(同上)或联合核素灌注扫描(铊201或锝99)或超声心动
不能运动的患者(不论基础心电图ST-T是否异常)	药物负荷试验(静脉给予多巴胺，双嘧达莫或腺苷)同时联合应用核素灌注扫描(铊201或锝99)或超声心动
改变选择(若基础ST-T正常)	移动的心电图监测记录

有些患者在发生缺血改变时没有出现胸痛症状，即所谓的"隐匿性缺血"，但是可以通过负荷试验或24小时心电记录检查发现一过性ST-T异常改变。

冠状动脉造影 明确冠状动脉粥样硬化性心脏病病变程度的检查；检查指征包括(1)药物难治性心绞痛；(2)运动试验显著阳性(ST段压低≥2mm或运动后低血压)提示左主干或三支血管病变；(3)反复发作心绞痛或心肌梗死后负荷试验阳性；(4)评估冠状动脉痉挛；(5)诊断非创伤性检查无法诊断的不明胸痛患者。

℞ 治疗

一般治疗

• 明确并治疗诱发因素：强制戒烟；治疗糖尿病、高血压和血脂异常(181章)。

• 纠正加重心绞痛因素：显著肥胖，慢性心力衰竭，贫血，甲状腺亢进。

• 教育、鼓励患者。

药物治疗

舌下含服硝酸甘油(TNG 0.3～0.6mg);并可在5分钟后重复给予;告知病人可能出现头痛或头晕;在可诱发心绞痛的活动前预防性应用TNG。在应用2～3片TNG后若胸痛仍持续存在超过10分钟,患者应尽快就诊附近的医疗中心以明确有无不稳定心绞痛或急性心肌梗死。

长期心绞痛控制

有三种药物可以应用,并常联合应用。

长效硝酸酯类药物 有多种途径应用(表124-2);要从低剂量和低频率开始从而减少耐药和头痛、头晕以及心动过速等副作用的发生。

β-受体阻滞剂(表122-1) 所有β-受体阻滞剂都有治疗心绞痛作用;$β_1$-选择性受体阻滞剂较少加重气道或外周血管疾病。应用剂量

表124-2 硝酸酯类药物应用举例

	常规剂量	推荐应用频率
短效药物		
舌下TNG	0.3～0.6mg	需要时应用
气雾TNG	0.4mg(1喷)	需要时应用
舌下ISDN	2.5～10mg	需要时应用
长效药物		
ISDN		
口服	5～30mg	一日三次
长效制剂	40mg	一日两次(上午一次,7小时后一次)
TNG软膏(2%)	0.5～2	一日四次(需要有7～10小时的无药物间歇期)
TNG皮肤贴片	0.1～0.6mg/h	早晨贴上,临睡前揭下
ISMO		
口服	20～40mg	一日两次(上午一次,7小时后一次)
长效制剂	30～240mg	一日一次

注:TNG,硝酸甘油;ISDN,硝酸异山梨酯;ISMO,单硝酸异山梨酯

应使静息状态下心率达到50～60次/分。禁忌证包括慢性心力衰竭，房室传导阻滞，支气管痉挛，1型糖尿病。副作用包括乏力，支气管痉挛，左室功能下降，虚弱，抑郁，并可以掩盖糖尿病患者的低血糖现象。

钙离子拮抗剂(表122-4) 用于稳定型或不稳定型心绞痛以及冠状动脉痉挛。联合其他抗心绞痛药物是有益的，但是维拉帕米应谨慎使用，对于已应用β-受体阻滞剂或双嘧达莫的患者应禁用(会加重左室功能不全)。可以应用钙离子拮抗剂缓释片而非短效药物，因为短效类钙离子拮抗剂可以增加冠脉疾病的死亡率。

阿司匹林 80～325mg可以降低心肌梗死后慢性稳定型心绞痛患者以及无症状患者发生心肌梗死的风险。没有禁忌证(消化道出血或过敏)的冠心病患者被推荐使用。不能耐受阿司匹林的患者可以应用氯比格雷(75mg/d)代替。

机械性血管重建

经皮冠状动脉介入治疗(PCI) 包括经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)和/或支架置入。作用于解剖学上发生狭窄的冠脉血管或搭桥的旁路血管；相对于药物可以更好地缓解心绞痛。但没有证据显示PCI可以降低心肌梗死或死亡发生的风险；不适用于无症状或症状轻微的患者。有95%的患者进行介入治疗后心绞痛症状缓解；但是有30%～45%的患者会在PTCA手术后6个月内发生再狭窄(不稳定型心绞痛、血管不完全扩张、糖尿病或狭窄处存在血栓的患者更常见)。应用药物洗脱支架后再狭窄率可以降低到5%～10%。若发生再狭窄，可以重复PTCA，其成功率和风险与初次手术相同。介入治疗潜在的并发症包括血管夹层、血栓形成、缺血未控制和慢性心力衰竭。患有慢性心力衰竭，血管存在离心性狭窄或钙化斑块的女性患者更容易出现并发症。如果扩张支配大面积心肌的冠脉没有足够的侧支循环供血，此类患者也易出现并发症。选择合适的患者进行冠脉内支架置入可以将6个月内冠脉再狭窄率降低至10%～30%。PCI也可以用在近期(<3个月)冠脉完全狭窄的患者。

冠状动脉旁路搭桥手术(CABG) 适用于药物治疗效果不佳，不能耐受药物治疗，病变不适于进行PCI，存在严重冠状动脉粥样硬化性心脏病(左主干，三支血管病变且左室功能受损)的心绞痛患者。合并糖尿病及2支血管以上病变的冠心病患者应选择CABG而非PTCA，因为CABG可以获得更好的生存率。

表124-3总结了PCI和CABG优缺点。

表124-3 不同的多血管疾病血管成形治疗的比较

操作	优点	缺点
经皮冠状动脉血管重建(血管成形或支架置入)	较少创伤	再狭窄
	住院时间短	血管重建不完全的高发生率
	费用较低	严重左室功能不全患者结果未知
	操作易再次重复	受限于解剖结构的特异
	有效缓解症状	存在2～3支血管病变的糖尿病患者效果不佳
冠状动脉旁路搭桥手术	有效缓解症状	费用高
	能提高包括糖尿病患者在内的生存率	由于旁路后期闭塞导致再次发作风险增加
	血管重建完全	大型手术的发病率和死亡率

不稳定心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死

不稳定心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)都是急性冠脉综合征，有着相同的发病机理，临床表现和治疗方案。

临床表现 不稳定型心绞痛包括(1)新发的严重的心绞痛；(2)静息状态下或轻微活动后发作的心绞痛；(3)近期发作频率和强度发生改变的慢性心绞痛。出现不稳定心绞痛的临床症状同时伴有心肌坏死的证据(如心肌酶学升高)就可以诊断NSTEMI。有症状的非ST段抬高型心肌梗死患者与ST段抬高型心肌梗死的区别就是心电图不同的异常改变(123章)。

体格检查 可以正常或出现出汗，苍白冰冷的肌肤，心动过速，第四心音，肺底啰音等症状；若有大面积心肌缺血还可以出现低血压，听诊可闻及第三心音。

心电图 大部分出现ST段压低和/或T波倒置；没有病理性Q波。

心肌酶 NSTEMI患者可以出现CK-MB和/或心脏特异性的肌钙蛋白升高。肌钙蛋白轻度升高也可见于慢性心力衰竭，心肌炎和肺栓塞。

治疗

第一步为根据冠状动脉疾病和急性冠脉综合征发生的可能性大小进行分类(图124-2)和明确高危患者(表124-4)。UA/NSTEMI的治疗原则:(1)治疗冠脉内血栓(2)重建心肌氧供需平衡。

抗血栓治疗

- 阿司匹林(162～325mg,后改为75～325mg/d)。

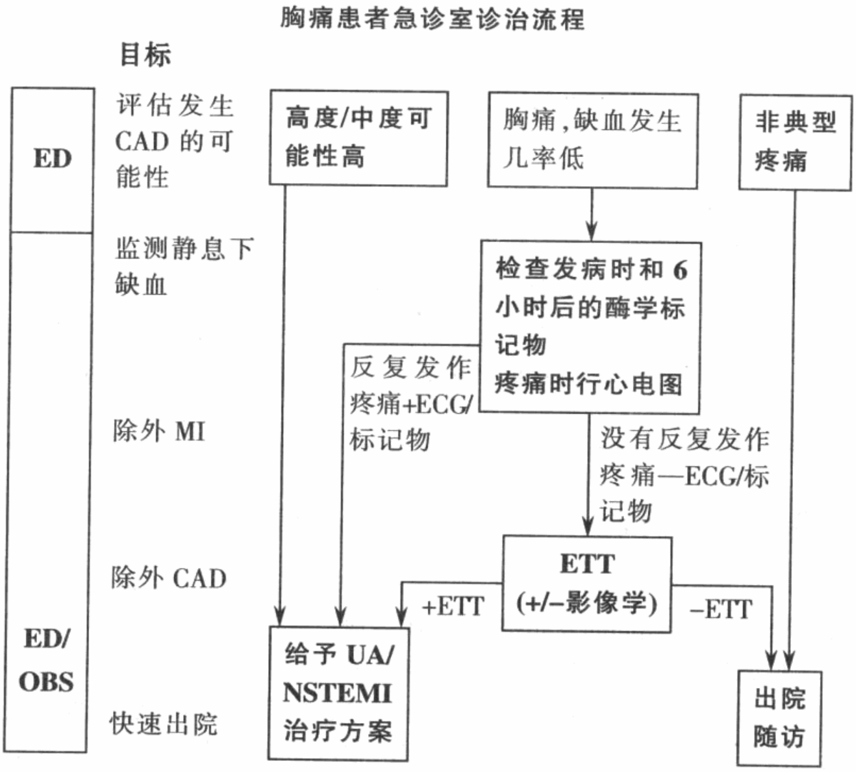


图124-2　可疑UA/NSTEMI患者的诊断评估。第一步为评估发生冠状动脉疾病的可能性。中高危患者应住院治疗。明确的不典型胸痛患者可先出院。发生心肌缺血可能性低的患者按照流程应在急诊室或监护室病床观察6个小时,患者反复出现胸部不适时行12导联心电图检查。检查发病时和6小时后的酶学标记物(肌钙蛋白和CK-MB)。若患者有反复发作的疼痛,ST段及T波改变或心肌酶学阳性,应收入院并按照UA/NSTEMI来治疗。若患者心脏酶学标志物阴性或没有反复胸痛发作,需行运动负荷试验,若患者基础心电图异常(左束支传导阻滞或左室肥厚)可以行影像学检查。若阳性应将患者收住院,若阴性,可准许患者出院并随访于社区医生(CAD,冠状动脉疾病;ECG,心电图;ETT,运动负荷试验;ED,急诊室;MI,心肌梗死;OBS,观察室)

表124-4 高危UA/NSTEMI患者的特征表现

在给予抗缺血治疗后仍于静息状态或少量活动时反复发作心绞痛/心肌缺血
肌钙蛋白TnT及TnI升高
新发的ST段压低
慢性心力衰竭或重症二尖瓣返流的患者反复发作心肌缺血
负荷试验阳性
LVEF<0.40
血流动力学不稳定或静息状态下心绞痛伴有低血压
长期室性心动过速
已行CABG或6个月前行PCI

注:TnI,肌钙蛋白I;TnT,肌钙蛋白T;LVEF,左室射血分数;PCI,经皮冠状动脉介入治疗;CABG,冠状动脉旁路搭桥手术

·氯比格雷(先口服300mg负荷量,后改为75mg/d)除非有高出血风险或可能即刻行冠状动脉旁路搭桥手术。

·肝素〔负荷剂量60U/kg继而改为12(U/kg)/h(最大1000U/h)〕从而使aPTT=(1.5~2.5)×对照值,或应用低分子肝素(依钠肝素1mg/kg皮下注射q12h)

·准备进行有创操作的高危患者可加用静脉GPⅡb/Ⅲa拮抗剂〔替罗非班,0.4μg/(kg·min),30min,而后以0.1μg/(kg·min)静点48~96小时,或依替巴肽,负荷量180μg/kg,而后2.0μg/(kg·min)静点72~96h〕

·UA/NSTEMI患者不能给予溶栓治疗

抗缺血治疗

·舌下含服或喷雾0.3~0.6mg硝酸甘油。每间隔5分钟给药一次,三次后仍有胸部不适,应考虑静脉应用硝酸甘油(5~10μg/min,后每隔3~5min增加10μg/min直到症状缓解或出现收缩压<100mmHg)。近期因收缩功能不全应用磷酸二酯酶抑制剂的患者不宜应用硝酸酯类(也不宜在应用西地那非24小时内或应用特得芬48小时内使用)

·β-受体阻滞剂(每隔5~10分钟静脉注射美托洛尔5mg至总量15mg),随后给予口服剂量(美托洛尔25~100mg,bid)。使心率达到50~60次/分。存在应用β-受体阻滞剂禁忌证(支气管痉挛等)的患者可以考虑应用长效维拉帕米或地尔硫䓬。

其他建议

· 收入院并给予持续心电监护及卧床休息。

· 可以应用吗啡每间隔 5～30min 静点 2～5mg 治疗难治性胸部不适(123 章)。

· 可以应用 ACEI 和 HMG-CoA 还原酶抑制剂作为长期二级预防用药(123 章)。

有创治疗 vs 保守治疗

高危患者(表 124-4),早期有创检查(48 小时内行冠状动脉造影并行经皮介入治疗或 CABG)效果较好。低危患者可暂缓动脉造影但若同时合并有心肌缺血(心绞痛或静息状态或轻微活动后 ST 段偏移)或负荷试验阳性的患者则应该执行。

变异型心绞痛(冠状动脉痉挛)

冠状动脉局部间断痉挛。常伴有痉挛附近部位动脉粥样硬化。类似于心绞痛样胸部不适但在静息状态下更严重且发作典型,伴有一过性 ST 段抬高。冠脉痉挛诱发缺血可以发展为急性心肌梗死或恶性心律失常。检查包括心电图(24 小时心电监测)有无一过性 ST 段抬高。可以在冠脉造影时应用诱发试验(如静脉乙酰胆碱)明确诊断。初级治疗包括长效硝酸酯类药物和钙离子拮抗剂。冠状动脉解剖正常的患者较冠脉狭窄固定的患者预后佳。

125 心律失常

心律失常的发生与是否存在结构性心脏病无关;但存在结构性心脏病的患者通常会发生更严重的心律失常。可以诱发心律失常的疾病:(1)心肌缺血(2)慢性心功能不全(3)低氧血症(4)高钙血症(5)低血压(6)电解质异常(特别是 K^+,Ca^{2+},Mg^{2+})(7)药物中毒(地高辛,可以延长 QT 间期的药物)(8)咖啡因(9)酒精。

诊断 心电图检查有无心肌缺血改变(118 章),QT 间期是否延长,有无 Wolff-Parkinson-White(WPW)综合征(见下)。图 125-1 列出了心动过速的诊断、心房活动以及 P 波和 QRS 间的关系。下述方法可以辅助诊断:

延长Ⅱ、aVF、V_1 导联的长度,增加 ECG 电压幅度以及走纸速度至 50mm/s 从而明确有无 P 波。

加做右室,食道,右房导联帮助明确 P 波。可以记录 5 秒按摩颈动脉窦时的心电图(表 125-1),但不要同时按摩双侧颈动脉窦。

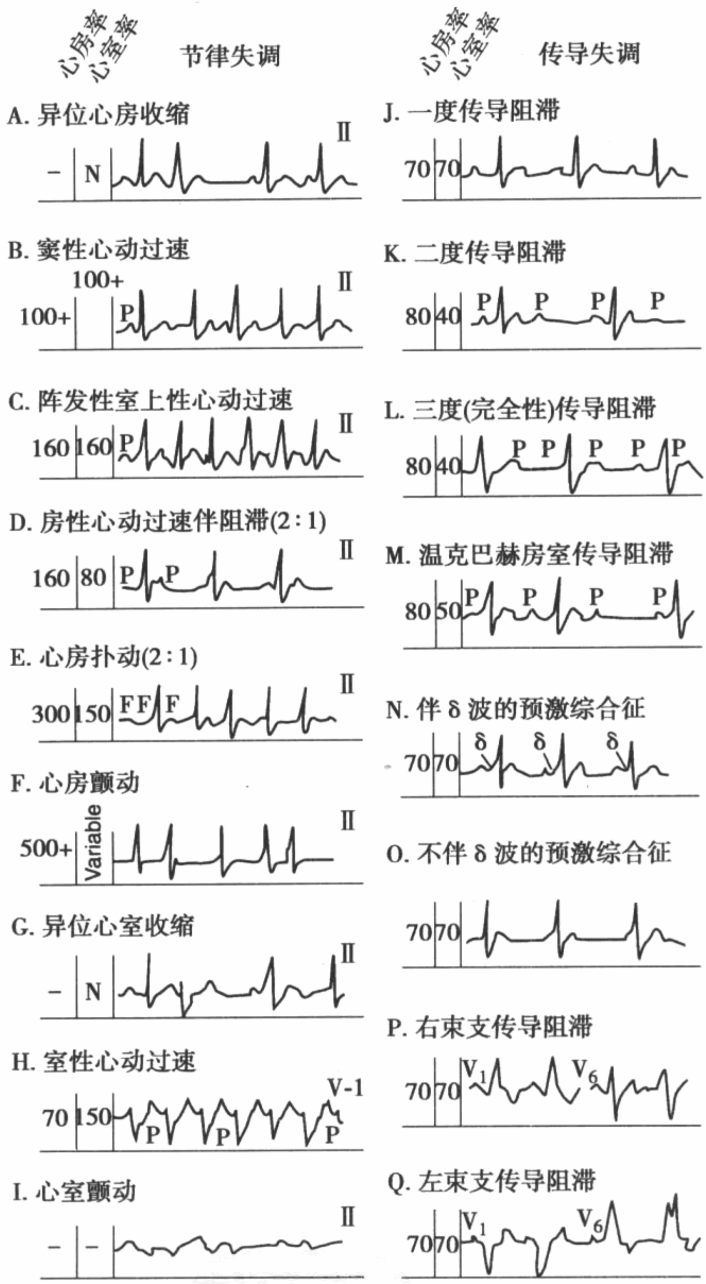


图 125-1　快速型心律失常

出现宽 QRS 波的快速型心律失常代表室性心动过速或室上性心动过速伴传导异常。室性心动过速的特点包括(1)房室分离(2)QRS>0.14s(3)按摩颈动脉窦无效(4)LAD(5)QRS 波形态同室性期前收缩相似(表 125-2)。

表 125-1 常见心律失常的临床和电生理特点

心律	图例（图 125-1）	房速	特点	颈动脉窦按摩	诱发因素	初始治疗
窄 QRS 复合波						
房性期前收缩	A	—	P 波异常 QRS 宽度正常	—	可以在正常情况下出现；或由于紧张、CHF，低氧，咖啡因，电解质异常所致(K^+,Ca^{2+},Mg^{2+})	去除诱发因素；若存在症状：可应用 β-受体阻滞剂
窦性心动过速	B	100～160	P 波正常	心率逐渐减慢	发热，脱水，疼痛，CHF，甲亢，COPD	去除诱因；若有症状：β-受体阻滞剂
阵发性 SVTs	C	140～250	P 波逆行或缺失	迅速转复或无效	健康的人群；预激综合征	兴奋迷走神经；若不成功：腺苷，维拉帕米，β-受体阻滞剂，电转复(150J)
房性心动过速伴传导阻滞	D	130～250	高尖 P 波；2∶1，3∶1，4∶1 阻滞	对房速无效增加传导阻滞	地高辛中毒	停用地高辛，纠正血钾

续表

心律	图例（图 125-1）	房速	特点	颈动脉窦按摩	诱发因素	初始治疗
房扑	E	250～350	锯齿状房扑波；2∶1,3∶1,4∶1传导阻滞	增加传导阻滞；心室率下降	二尖瓣疾病，高血压肺栓塞，心包炎，心脏手术后，甲亢，阻塞性肺部疾病，EtOH，特发性	1. 降低心室率：β-受体阻滞剂，维拉帕米，地尔硫䓬或地高辛 2. 转复成 NSR（若是慢性需要抗凝）：静脉依布利特或口服ⅠC、Ⅲ或ⅠA[a]类药；有时也需用到电转复（房扑：50J；房颤：100～200J）。房扑多是由于快速心房冲动引起，射频消融可以有效防止复发。
房颤	F	>350	没有P波不规律的QRS波间期	心室率下降	（同上）	（同上）
多形性房性心动过速		100～220	有超过3个以上的异形P波且PR间期不同	无效	严重的呼吸功能障碍	治疗基础肺部疾病；维拉帕米可以降低心室率

续表

心律	图例（图125-1）	房速	特点	颈动脉窦按摩	诱发因素	初始治疗
宽QRS复合波						
室性期前收缩	G		完全性代偿间歇	无效	冠状动脉疾病，心肌梗死CHF，低氧血症，低钾血症，地高辛中毒，长QT间期（先天性或药物：奎尼丁和其他抗心律失常药物，三环类药物，吩噻嗪）	不需治疗；[b] 应用β-受体阻滞剂或同室性心动过速的药物治疗
室性心动过速	H		QRS波速率100～250；心室律轻度不规则	无效		若不稳定：电转复（100J） 其他：急性期（静脉）：普鲁卡因，胺碘酮，利多卡因；慢性期：ⅠA、ⅠB、ⅠC、Ⅲ类药物[a]或ICD。没有结构性心脏病的患者可以应用β-受体阻滞剂或维拉帕米。
心室颤动	I		只有不稳定的电活动	无效		立即电除颤（200～400J）

续表

心律	图例（图 125-1）	房速	特点	颈动脉窦按摩	诱发因素	初始治疗
扭转型室性心动过速			QRS 波呈正旋曲线状分布的室性心动过速	无效	延长 QT 间期（先天性或药物：奎尼丁和其他抗心律失常药物，三环类药物，吩噻嗪）	静脉应用镁剂（1～2g 静推）；超速驱动起搏；利多卡因；异丙肾上腺素（除非有冠心病）；利多卡因。可以延长 QT 间期的药物是禁忌的。
室上性心动过速伴室内差异传导			典型的室上性 P 波；因为室内部分传导心肌处于不应期从而导致宽 QRS		各自的室上性心律病因如上所列，预激综合征可致快速房颤合并快速的增宽的 QRS	同上述室上性心律失常治疗，若心室速率（>200）治疗同预激综合征

[a] 抗心律失常药物组列在表 125-3 中

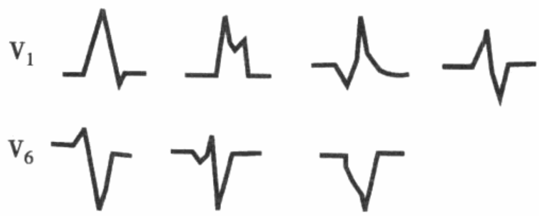
[b] 123 章详述了急性心肌梗死中出现 VPCs 的治疗

表 125-2　宽 QRS 波心动过速

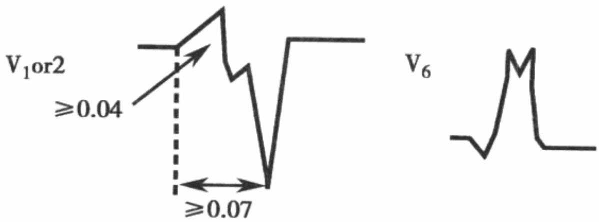
室性心动过速可以出现的心电图

1. 房室分离
2. QRS 宽度：>0.14s 并有右束支传导阻滞
   >0.16s 并有左束支传导阻滞
3. QRS 电轴：电轴左偏却合并有右束支传导阻滞的形态
   极度左偏（西北轴）和左束支传导阻滞
4. 胸前导联 QRS 波一致
5. QRS 波形态模式

右束支传导阻滞：V_1 可有单相或双相 QRS 复合波
V_6 为 QS 或 RS（只有在电轴左偏时才有）



左束支传导阻滞：V_1、V_2 宽 R 波≥0.04s
V_1、V_2 中 QRS 始点距 S 波最低点间期≥0.07s
V_1、V_2 中 S 波下端切迹
V_6 出现 Q 波



治疗

快速型心律失常（表 125-1 和表 125-3）　诱发因素（如上所述）应首先被纠正。若患者血流动力学不稳定（心绞痛，低血压，慢性心力衰竭），需要立即进行电复律。

不要盲目转复窦性心动过速；小心有无洋地黄类药物中毒。参考表中所列的药物以及根据药物水平和心电图中 QRS 以及 QT 间期选择初始药物。肝、肾功能不全的患者应像表 125-3 中所示减少用量。心电图或 Holter 监测，负荷试验以及特定条件下有创的电生理检查可以明确药效。

表 125-3 抗心律失常药物

药物	负荷剂量	维持剂量	副作用	排泄
ⅠA 组				
奎尼丁硫酸盐		PO:200～400mg,q6h	腹泻,耳鸣,QT 延长,高血压,贫血,血小板减少	肝脏
奎尼丁葡萄糖酸盐		PO:324～628mg,q8h		肝脏
普鲁卡因	IV:500～1000mg	IV:2～5mg/min PO:500～1000mg,q4h	恶心,狼疮样综合征	肝脏和肾脏
缓释片		PO:1000～2500mg,q12h		
丙吡胺		PO:100～300mg,q6～8h	心肌抑制,房室传导阻滞,QT 延长,抗胆碱作用	肝脏和肾脏
缓释片		PO:200～400mg,q12h		
ⅠB 组				
利多卡因	IV:1mg/kg 静推后每 8～10 分钟静推 0.5mg/kg 直到总量 3mg/kg	IV:1～4mg/min	意识模糊,痉挛,呼吸抑制	肝脏

续表

药物	负荷剂量	维持剂量	副作用	排泄
美西律		PO：100～300mg，q6～8h	恶心，震颤，步态障碍	肝脏
ⅠC组				
氟卡尼		PO：50～100mg，q12h	恶心，加重室性心律失常，	肝脏和肾脏
普罗帕酮		PO：150～300mg，q8h		肝脏
Ⅱ组				
美托洛尔	IV：5～10mg q5 min×3	PO：25～100mg，bid	CHF，心动过缓，房室传导阻滞，支气管痉挛	肝脏
Ⅲ组				
胺碘酮	PO：800～1600mg qd×1-2周，400～600mg/d×3周 IV：150mg 静推 10 分钟以上	PO：200～400mg，qd IV：1mg/min×6h 然后以 0.5mg/min 泵入	甲状腺异常，肺纤维化肝炎，角膜微小沉积，蓝色皮肤，QT 延长	—
依布利特	IV(≥60kg)：1mg 静推 10min 以上，可于 10min 后重复	—	扭转型室性心动过速，低血压，恶心	肝脏
多非利特		PO：125～500μg bid	扭转型室性心动过速，头疼，头晕	肾脏

续表

药物	负荷剂量	维持剂量	副作用	排泄
溴卞胺	IV:5～10mg/kg	IV:0.5～2.0mg/min	高血压,体位性低血压,恶心,腮腺疼痛	肾脏
索他洛尔		PO:80～320mg,q12h	乏力,心动过缓,加重室性心律失常	肾脏
Ⅳ组				
维拉帕米	IV:2.5～10mg	PO:120～480mg,qd	房室传导阻滞,CHF,低血压,便秘	肝脏
地尔硫草	IV:0.25mg/kg 静推超过 2min;可以 15min 后以 0.35mg/kg 重复	IV:5～15mg/h PO:120～360mg/d	—	—
其他				
地高辛	IV,PO:0.75～1.5mg24 小时以上	IV,PO:0.125～0.25mg,qd	恶心,房室传导阻滞,室性和室上性心律失常	肾脏
腺苷	IV:6mg 静推;无效再给予 12mg 静推	—	一过性低血压或心房停顿	—

抗心律失常药物都有潜在的毒副作用，包括诱发室性心律失常，特别是对于存在基础左心室动能不全或既往有室性心律失常的患者。ⅠA和Ⅲ类药物最有可能引起QT间期延长以及尖端扭转型室性心动过速（表125-1）；当出现QTc间期（QT/R-R）增加＞25%时应停止用药。对于心肌梗死后无症状的室性心律失常应尽量避免使用抗心律失常药物，否则增加死亡率。

慢性房颤　评估基础病因（甲亢，二尖瓣狭窄，饮酒过量，肺栓塞）。存在易发生休克的危险因素（心脏瓣膜疾病，高血压，冠状动脉疾病（CAD），慢性心力衰竭，年龄＞75岁）的患者应接受华法林抗凝治疗（INR 2.0～3.0，年龄＞75岁的患者应使INR维持在3.0以下）。若患者没有危险因素或存在华法林应用禁忌，也可以用阿司匹林替代325mg/d。

应用β-受体阻滞剂、地高辛或钙离子通道拮抗剂（维拉帕米，地尔硫䓬）控制心室率（静息状态下60～80次/分，轻度运动后＜100次/分）。

在应用抗凝治疗≥3周或经过食道超声检查除外左房血栓的患者，特别是控制心室率后仍有症状时应考虑转复：可以应用或ⅠC，Ⅲ或ⅠA类药物（最好在住院期间应用并监测患者情况），随后的几天内还可以应用电转复（100～200J）。ⅠC类药物（表125-3）通常应用于无结构性心脏病患者，而Ⅲ类药物建议用于患有左室功能不全或冠状动脉疾病的患者（图125-2）。抗凝药物在成功转复后还应坚持应用3周。

预激综合征（WPW）

房室间旁道传导。典型的基础心电图改变为短PR间期和QRS波升支切迹（“delta波”）（图125-1N）。多半有以下两种心律失常：

- 窄QRS波快速型心律失常（房室结折返性传导）：多为阵发性室上性心动过速。小心应用腺苷或β-受体阻滞剂静脉制剂（表125-2）。
- 宽QRS波快速型心律失常（旁路折返性传导）：多伴有房颤及快速心室率（＞250/min），可发展为室颤。若血流动力学允许建议立即转复；另外，可以应用静脉普鲁卡因而非地高辛、β-受体阻滞剂及维拉帕米。

房室传导阻滞

一度（图125-1J）　固定延长的PR间期（＞0.20s）。可以是正常情况或继发于迷走神经兴奋或应用洋地黄类药物；无需治疗。

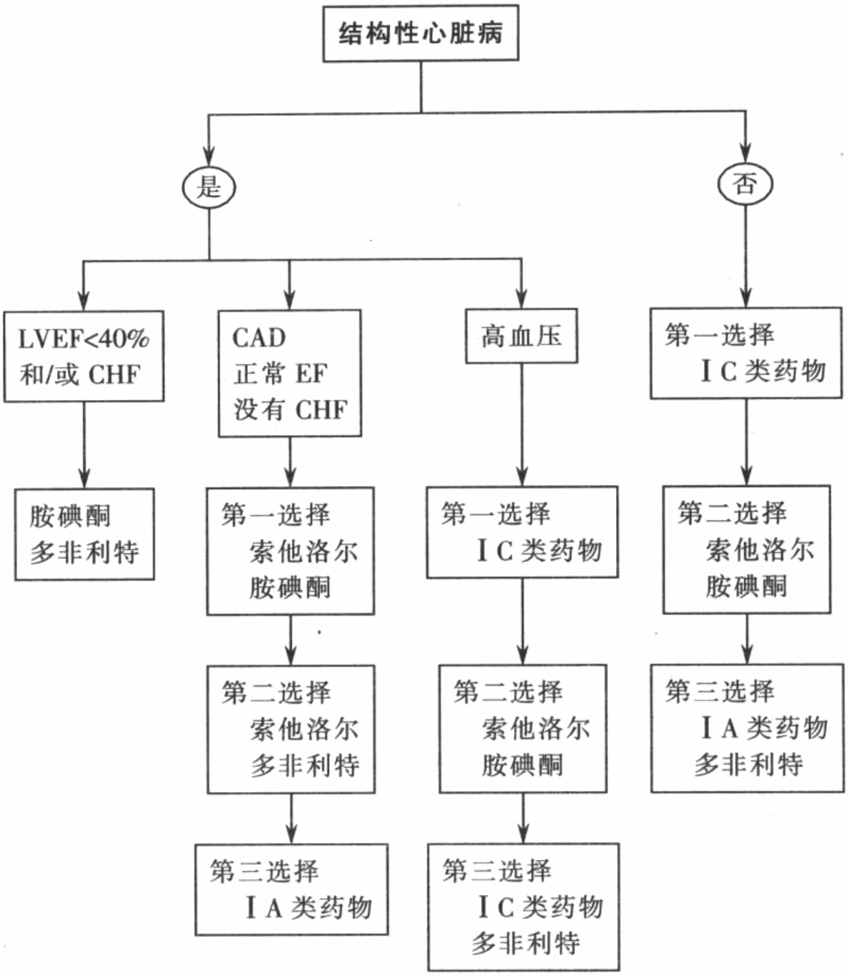


图 125-2 预防房颤复发的抗心律失常药物选择。表 125-3 定义了ⅠA、ⅠC 类药物。可以阻滞房室结传导的药物(β-受体阻滞剂,钙离子拮抗剂或地高辛)应同所有ⅠA、ⅠC 类药物包括多非利特联合应用。LVEF,左室射血分数;CHF,慢性心力衰竭;CAD,冠状动脉疾病

二度 二度Ⅰ型(文氏)(图 125-1M) 窄 QRS,PR 间期逐渐延长直到一个室性搏动脱落,再周而复始。可见于药物中毒(洋地黄类,β-受体阻滞剂),迷走神经兴奋,下壁心肌梗死。通常为一过性,无需治疗;若有症状,可以应用阿托品(0.6mg,IV,重复 3～4 次)或应用临时起搏器。

二度Ⅱ型(图 125-1K) PR 间期恒定,偶有搏动脱落,可按 2∶1,3∶1,4∶1 模式下传;QRS 波增宽。可见于心肌梗死或退行性传导系统疾病;可以突然发展为完全性房室传导阻滞;建议应用起搏器。

三度(完全性房室传导阻滞)(图 125-1L) 心房激动无法传导至

心室;房室独立收缩。见于心肌梗死,洋地黄类药物中毒或传导系统退行性变。除了下壁心肌梗死造成一过性传导阻滞或无症状先天性心脏传导阻滞,均建议行永久起搏器。

126 充血性心力衰竭和肺心病

心力衰竭

定义 心脏不能泵出足够的血液供给组织代谢或只能依靠异常的血压升高来代偿。明确心脏疾病的基本特性和诱发急性心力衰竭的因素。

基础心脏疾病 包括左室功能不全(冠状动脉疾病,高血压,扩张型心肌病,瓣膜疾病,先天性心脏病)以及左室充盈障碍(二尖瓣狭窄,限制型心肌病,心包疾病)。

急性诱发因素 包括:(1)钠盐摄入过多;(2)慢性心力衰竭药物治疗的不顺从性;(3)急性心肌梗死(有可能为隐匿性梗死);(4)高血压加重;(5)急性心律不齐;(6)感染性或非感染性发热;(7)肺栓塞;(8)贫血;(9)甲状腺功能亢进;(10)妊娠;(11)急性心包炎或感染性心内膜炎。

症状 周围组织灌注不足(乏力,呼吸困难)和心脏充盈压升高(端坐呼吸,夜间阵发性呼吸困难,外周水肿)。

体格检查 颈静脉怒张,S_3,肺淤血(啰音,扣诊呈浊音的胸腔积液,外周水肿,肝大,腹水)。

实验室检查 胸片可以发现心脏增大,肺血管再分布,Kerley B线,胸腔积液。超声心动可以评估左室收缩和舒张功能障碍。另外,超声心动可以发现心脏瓣膜、心包疾病以及先天性心脏病和冠状动脉疾病典型的室壁运动异常。测量脑钠肽可以分辨呼吸困难是由于呼吸系统还是心脏疾病引起(在心力衰竭中 BNP>100pg/ml)。

慢性心力衰竭鉴别诊断 *呼吸系统疾病* 慢性支气管炎,肺气肿以及哮喘(131章和133章);可以借助于痰液、胸片以及肺功能检查。

其他导致外周水肿的疾病 肝脏疾病,静脉曲张以及循环水肿,这些疾病都不会导致颈静脉怒张,肾功能异常所致的水肿通常伴有血肌酐升高以及尿液异常。(47章)

Rx 治疗

治疗的目标是缓解症状,去除诱因,控制基础心脏病。治疗措施均总结在下表126-1中;值得注意的是,ACEI应在早期应用,即使患者左室功能异常没有临床表现。一旦出现症状应该:

表 126-1 心力衰竭治疗

1. 一般治疗
   a. 限制钠盐摄入
   b. 避免转复无症状的心律不齐(如心房颤动)
   c. 避免应用 NSAID
   d. 增强免疫力,预防流感和肺炎球菌感染
2. 利尿剂
   a. 适用于容量负荷过重的患者以达到正常的颈静脉压并能缓解水肿
   b. 每日称量体重以便调整剂量
   c. 对于存在利尿剂抵抗患者,可给予静脉或联合应用 2 种利尿剂(呋塞米+美托拉宗)
   d. 低剂量多巴胺可以增加肾血流灌注
3. ACEI
   a. 可应用于所有左室收缩性心力衰竭患者或无症状的左室功能不全
   b. 禁忌证:血钾>5.5,肾功能衰竭(血肌酐>3mg/dl)、双侧肾动脉狭窄或妊娠
4. β-受体阻滞剂
   a. 可应用于 NYHA 分级Ⅱ-Ⅲ的心力衰竭患者,可联合应用 ACEI 和利尿剂
   b. 禁忌证:支气管痉挛、有症状的心动过缓或重度心脏传导阻滞、不稳定心力衰竭或 NYHA Ⅳ级的有症状心力衰竭患者
5. 地高辛
   a. 症状持续存在的收缩性心力衰竭患者(特别是存在心房颤动),可以加用 ACEI、利尿剂和 β-受体阻滞剂。
6. 其他治疗
   a. 不能耐受 ACEI 的患者可以给予血管紧张素受体拮抗剂
   b. NYHA 分级Ⅲ-Ⅳ的心力衰竭患者应加用螺内酯治疗
   c. NYHA 分级Ⅲ-Ⅳ且 QRS 间期>120ms 的心力衰竭患者可以考虑应用心室再同步化起搏
   d. NYHA 分级Ⅲ且左室射血分数<30%的心力衰竭患者可以考虑植入性心律转复除颤器

· 降低心脏负荷：减少活动量；包括夜间休息。长期卧床的患者为预防深静脉血栓可以应用肝素，5000U，SC，bid 或依诺肝素 40mg，SC，qd。

· 控制过多的容量负荷：(1)限制饮食钠盐摄入(减少高盐饮食，如薯片、汤品罐头、咸肉以及餐桌上的盐罐)；严重的慢性心力衰竭需更严格的限制(＜2g NaCl/d)。如果存在稀释性低钠血症，应限制液体入量(＜1000ml/d)(2)应用利尿剂(47 章)：襻利尿剂(呋塞米 20～120mg/d PO 或 IV)是最有效的而且不同于噻嗪类利尿剂，在 GFR＜25ml/min 时仍然有效。联合襻利尿剂和噻嗪类利尿剂或美托拉宗可以增强疗效。保钾利尿剂常被联合应用以减少钾的丢失；若合用 ACEI 类药物应小心预防高钾血症。

在应用利尿剂时候，应监测每日体重，每日应减轻 1～1.5kg。

· ACEI：被推荐为慢性心力衰竭标准初始治疗。ACEI 是动静脉血管扩张剂，并且有着很好的效果和耐受性。ACEI 被证实能延长有症状的慢性心力衰竭患者的生存期，推迟无症状的左室功能不全患者的发病时间，降低急性心肌梗死后心力衰竭死亡率。ACEI 可以使低血容量患者发生严重低血压，所以应从小剂量开始应用(卡托普利 6.25mg，PO，tid)给予初始剂量后应让患者平卧 2～4 小时，若不能耐受 ACEI 类药物(咳嗽或血管性水肿)，可以选择血管紧张素受体阻滞剂(氯沙坦 50 或 100mg/d)作为替换药物。

· β-受体阻滞剂在应用时逐渐增加剂量可以改善症状并且可以延长中度心力衰竭(NYHA 分级Ⅱ-Ⅲ)患者的生存时间。在患者应用 ACEI 和利尿剂病情平稳后，可以开始应用小剂量 β-受体阻滞剂而后逐渐加量[卡维地洛 3.125mg，bid，每 2 周剂量加倍直至可以耐受极量 25mg，bid(体重＜85kg)，若体重＞85kg 可给予 50mg，bid。]

· 地高辛对于如下心力衰竭的治疗有效：(1)收缩功能不全(左室扩张、低射血分数、S_3)的心力衰竭，(2)伴随心房颤动和快速心室率的心力衰竭。不同于 ACEI 和 β-受体阻滞剂，地高辛不能延长心衰患者的生存期但是能降低入院率。在由心包疾病、限制型心肌病或二尖瓣狭窄导致的慢性心力衰竭患者中不建议应用(除非存在心房颤动)。地高辛在肥厚型心肌病和房室传导阻滞的患者禁用。

地高辛负荷剂量应在 24 小时内给予(首剂 0.5mg，PO/IV，其后给予 0.25mg，q6h 至总剂量达 1.0～1.5mg)。随后根据年龄、体重和肾功能调整剂量(0.125～0.25mg，qd)，并且定期监测血液地高辛浓度。

低钾、低氧、高钙、低镁、甲状腺功能低下或心肌缺血均可以诱发地高辛中毒。中毒早期体征包括食欲减退、恶心和嗜睡。心脏方面表现为室性期前收缩、室性心动过速、心房颤动、房性心动过速伴传导阻滞、窦性停搏及窦房阻滞或不同程度的房室传导阻滞。慢性地高辛中毒可以导致恶病质、男乳女化、黄视或意识不清。发现地高辛中毒时，停止用药，维持血钾水平在 4.0～5.0mmol/L 之间。心动过缓型心律失常或房室传导阻滞对于阿托品敏感(0.6mg，IV)；必要时，临时起搏器也可考虑。处理地高辛诱导的室性心律失常可以应用利多卡因(125 章)。大剂量药物过量时可以应用地高辛抗体。

• 对于患有心力衰竭的患者应用醛固酮受体拮抗剂如螺内酯，25mg/d，逐渐增加至标准剂量的应用方案已被证实可以降低死亡率。其利尿作用也是有益的，对于心力衰竭分级Ⅲ/Ⅳ级的患者可以考虑应用。

• 对于住院患者，静脉应用血管扩张剂(表 126-2)的同时可以应用肺动脉导管和动脉内留置管进行监测。硝普钠是一种混合血管扩张剂，可以应用于明显增强的外周血管阻力患者。硝普钠在体内代谢生成硫氰酸盐，进而由肾脏排出。为了避免硫氰酸盐中毒(痉挛、神志改变和恶心)，肾功能不全或应用药物超过 2 天的患者应监测血液中硫氰酸盐浓度。联合应用口服血管扩张剂肼苯哒嗪以及硝酸异山梨酯对于长期服用 ACEI 和血管紧张素受体拮抗剂的患者有益。

静脉注射奈西立肽(表 126-2)，一种 BNP 的纯化制剂，可有效降低肺泡毛细血管楔压以及缓解慢性心功能不全失代偿患者急性发作的喘憋症状。

• 存在难治性症状或慢性心功能不全急性发作的患者可以静脉应用拟交感神经胺(表 14-3)。肥厚型心肌病是禁忌证。首选药物—多巴胺[2.5～10μg/(kg • min)]可以增加心脏输出量且不产生外周血管收缩或心动过速。低剂量多巴胺[1～5μg/(kg • min)]有利尿作用；高剂量[5～10μg/(kg • min)]则主要表现为正性肌力作用；剂量＞10μg/(kg • min)时更多的表现为外周血管收缩。氨联吡啶酮[负荷剂量 0.75mg/kg 后维持剂量 5～10μg/(kg • min)]和米力农[负荷剂量 50μg/kg，维持剂量 0.375μg/(kg • min)]都是非交感神经性正性肌力剂和血管扩张剂。血管扩张剂和正性肌力药物可以联合应用增加疗效。

难治性心力衰竭以及 QRS＞120ms 的患者可以考虑心室再同步化起搏治疗。有严重疾病且预期生存期小于 6 个月的患者，若严格符合标准，可以考虑安装心室辅助装置或心脏移植。

• 舒张性心力衰竭的患者可以通过控制钠盐摄入和应用利尿剂。应用 β-受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙离子拮抗剂也有益。

表 126-2 慢性心力衰竭血管扩张剂治疗

药物和作用部位[a]	剂 量	副作用
静脉药物		
硝普钠,V=A	0.5～10μg/(kg·min)	硫氰酸盐中毒(视力模糊、耳鸣和谵妄)见于长时间应用或肾功能不全的患者
硝酸甘油,V>A	10μg/min ～ 10μg/(kg·min)	若左室充盈压低可造成低血压
奈西立肽,A>V	先给负荷量 2μg/kg 而后以 0.01μg/(kg·min)静点	低血压和肾功能不全
口服药物		
ACEI,V=A		血管性水肿,咳嗽,高血钾症粒细胞减少。减少利尿剂用量从而防止氮质血症
卡托普力	6.25～50mg,tid	
依纳普力	2.5～10mg,bid	
赖诺普利	5～40mg,tid	
肼苯哒嗪,[b]A	50～200mg,tid	可导致药物性红斑以及由于反射性心动过速诱发的心绞痛
硝酸酯类,[b]V 硝酸异山梨酯	10～40mg,tid	频繁应用可致耐药

[a] V,静脉;A,动脉

[b] 肼苯哒嗪和硝酸酯类常联合应用,作用于静脉和动脉系统

肺心病

由于原发性肺病患导致右室增大和右室肥厚,进而最终出现右室衰竭。病因包括:

• 肺实质或气道疾病:慢性阻塞性肺病患(COPD)、间质性肺病、支气管扩张和囊性纤维化(133 和 136 章)。

• 肺血管疾病:反复肺栓塞、原发性肺动脉高压(PHT)(129 章)、血管炎和镰状细胞性贫血。

• 心室机械动力不足:脊柱后侧凸、神经肌肉病变、显著肥胖和睡眠呼吸暂停综合征。

症状 依赖于基础病变，包括呼吸困难、乏力、咳嗽和咳痰（肺实质病变）。

体格检查 呼吸窘迫、紫绀及杵状指常见。胸骨左缘可触及右室搏动和 P_2 增强，可于胸骨右侧闻及 S_4。若出现右室衰竭：颈静脉压升高、肝大合并腹水和脚踝水肿。

实验室 ECG 右室肥厚和右房增大（118章）；常见快速型心律失常。

CXR 右室和肺动脉增大；若存在肺动脉高压，会出现骤然变细的肺动脉分支。肺功能检查和血气分析提示肺脏的基础性疾病。

超声心动 右室肥厚，左室功能正常。多普勒超声检查可以评估三尖瓣返流时的右室收缩压。若因为肺内气体导致影像检查困难，可以行核磁检查评估右室容积和室壁厚度。若怀疑肺栓塞，可以行高分辨CT或核素扫描检查。

Rx 治疗

治疗基础肺病，可以应用支气管扩张剂、抗生素和吸氧治疗。若存在右室衰竭，治疗同慢性心力衰竭：制定低盐饮食，应用利尿剂；小心应用地高辛（低氧、高钙和酸中毒可增加中毒风险）。谨慎应用襻利尿剂防止出现代谢性酸中毒，而抑制呼吸。可给予地高辛和维拉帕米（非β-受体阻滞剂）治疗经常出现的室上性心动过速。如有肺动脉高压合并右室衰竭，建议长期应用华法林抗凝治疗。选择适合的患者给予吸入一氧化氮和静脉应用前列腺素可以降低肺动脉高压，不过目前正在评估这些治疗方法（129章）。

127 主动脉疾病

主动脉瘤

腹主动脉或胸主动脉异常增宽；升主动脉瘤多继发于主动脉中层囊状坏死或动脉粥样硬化；降主动脉瘤多为原发性动脉粥样硬化引起。

病史 可以没有临床表现，但胸主动脉瘤通常可导致胸部深部弥漫性疼痛、吞咽困难、声音嘶哑、咯血、干咳；腹主动脉瘤可导致腹部疼痛及下肢血栓栓塞。

体格检查 腹主动脉瘤常可触及动脉搏动，最常在脐周部位。胸部升主动脉瘤的患者常出现马方综合征的特征表现。

实验室 胸片异常（主动脉影增大）提示胸主动脉瘤，而超声心动

较CT、MRI更能明确诊断。腹平片(边缘钙化)、超声心动、CT扫描及MRI可以明确腹主动脉瘤。术前通常行主动脉造影对照。临床出现可疑病例,应行梅毒血清学检查,特别是有检查提示胸部升主动脉瘤出现薄层钙化。

Rx 治疗

控制高血压(122章)是必要的。胸主动脉瘤直径>6cm(腹主动脉瘤直径>5.5cm)或控制血压后仍持续疼痛或出现病变快速进展的患者应行外科手术切除。马方综合征的患者若胸主动脉瘤>5cm需要进行修补。

主动脉夹层(图127-1)

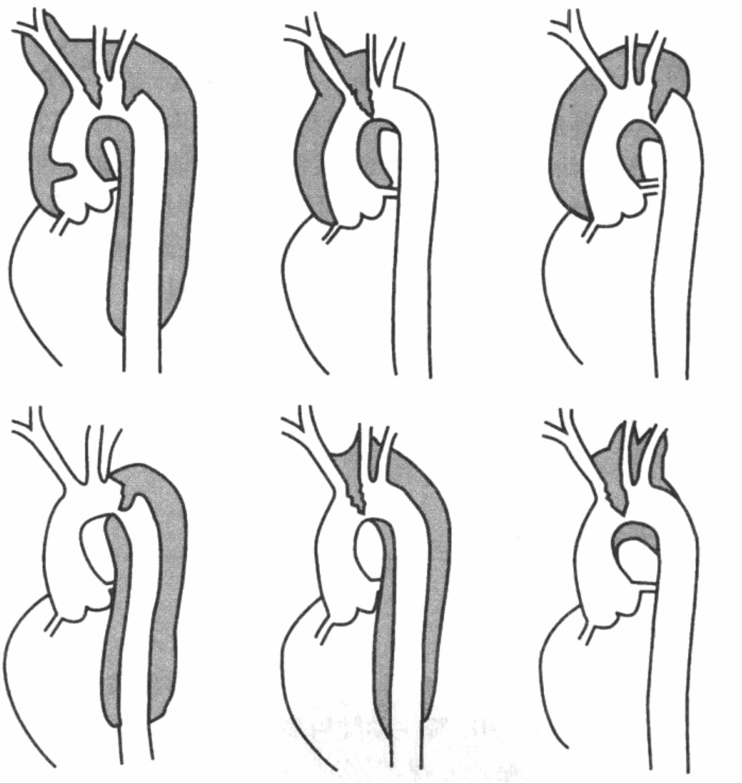


图127-1　主动脉夹层分型。Stanford分型:上排为A型—累及升主动脉的夹层,不依赖于裂口大小以及近端扩展程度;下排为B型—仅限于累及主动脉弓和/或降主动脉。DeBakey分型:Ⅰ型累及升主动脉及降主动脉(左上方图);Ⅱ型为累及升主动脉或主动脉弓的夹层(上排中间及右侧图),Ⅲ型仅累及降主动脉(左下方图)

主动脉内膜破裂导致血流进入血管壁内，是一种具有潜在生命危险的疾病。可侵及升主动脉（Ⅱ型），降主动脉（Ⅲ型）或两者皆有（Ⅰ型）。其他分型：A型-累及升主动脉夹层；B型-仅累及降主动脉。累及升主动脉为最致命的病变。

病因 升主动脉夹层多伴有高血压、囊状中央坏死、马方综合征；降主动脉夹层多伴有动脉粥样硬化或高血压。患有主动脉缩窄、二叶主动脉瓣的患者以及少数正常怀孕妇女在妊娠第三阶段会使发病率增加。

症状 突发的前侧或后侧胸壁严重撕裂样疼痛；若夹层扩展可出现游走的剧烈疼痛。其他症状同主动脉干梗阻相关（休克，心肌梗死），呼吸困难（急性主动脉瓣关闭不全），或由于心包填塞所致低心搏出量（夹层扩展至心包瘢痕处）。

体格检查 常见窦性心动过速；若有心包填塞，则会出现低血压、奇脉和心包摩擦音。常可发现颈动脉及上臂动脉搏动不对称、主动脉瓣返流以及伴随颈动脉血流中断所致的神经系统异常。

实验室 CXR：纵隔增宽；CT扫描、核磁或超声心动（经食道超声心动）可明确诊断。若影像学检查不能明确建议行主动脉造影检查。

Rx 治疗

降低心脏收缩力以及治疗高血压，应用静脉药物使收缩压维持在100～120mmHg（表127-1），如硝普钠联合β-受体阻滞剂（控制心率在60次/分），随后调整为口服药物治疗。若有β-受体阻滞剂使用禁忌，可以考虑静脉应用维拉帕米或地尔硫䓬（表125-3）。直接血管扩张剂肼屈嗪、二氮嗪因为可以增加夹层分离而禁忌使用。累及升主动脉的夹层（A型）需要立即手术修复，如果患者应用药物治疗后稳定可以择期进行手术。降主动脉夹层应用口服降压药物（β-受体阻滞剂，使收缩压维持在110～120mmHg）可以稳定病情；除非出现持续疼痛或夹层扩展否则无需即刻手术修补。

表127-1 主动脉夹层治疗

选择方案	剂 量
硝普钠	20～400μg/min，IV
加用β-受体阻滞剂：	
普奈洛尔	0.5mg，IV；而后每5min静注1mg，至总量0.15mg/kg
艾司洛尔	500μg/kg静推1min以上；而后以50～200μg/(kg·min)泵入
拉贝洛尔	20mg静推2min以上，而后每隔10～15min静推40～80mg至总量300mg

主动脉其他异常

腹主动脉粥样硬化狭窄性疾病 多见于糖尿病及吸烟患者。症状包括臀部及大腿间歇性跛行以及阳痿(Leriche综合征);股动脉及其他末梢动脉脉搏消失。可以通过非创伤性腿部压力测定以及多普勒血流速分析发现并由核磁、CT或主动脉造影检查明确诊断。主动脉-股动脉旁路手术可以改善症状。

TAKAYASU'S"无脉"疾病 年轻女性主动脉及其主要分支的动脉炎症。常出现食欲不振、体重减轻、发热和盗汗。局部症状同狭窄的主动脉分支相关(脑动脉缺血,跛行和手臂脉搏缺失)。血沉增快;可由主动脉造影明确诊断。糖皮质激素和免疫抑制剂可能有益,但死亡率很高。

128 周围血管疾病

外周动脉、静脉或淋巴管发生狭窄或炎症。

周围动脉粥样硬化

病史 间歇性跛行表现为活动时的肌肉绞痛;休息后迅速缓解。大腿和臀部疼痛提示髂动脉疾病;腓肠肌疼痛提示股动脉或腘动脉疾病。进展型动脉粥样硬化阻塞可以导致静息疼痛。足部疼痛性溃疡(糖尿病病人疼痛较轻)也可出现。

体格检查 外周动脉脉搏减弱,受累患肢抬高时颜色变白,下垂后变红。脚趾可出现缺血性溃疡或坏疽。

实验室 运动前和运动时应用多普勒超声检查外周血管从而明确狭窄部位;只有在考虑重建手术或血管成形术时才应用核磁共振或血管造影检查。

Rx 治疗

大部分患者可以在每天用药的基础上制定每日锻炼计划,细致的足部护理(特别是糖尿病病人),治疗高脂血症和局部溃疡清创。强制戒烟。有时并非全部患者需要用药物改善症状。存在严重跛行、静息疼痛或坏疽的患者需行动脉重建手术;经皮血管成形术或支架置入可以用于适合的患者。

其他导致周围动脉血流受损的疾病

动脉栓塞 由来自心脏或主动脉的栓子或赘生物或是阵发性通过

心室内右向左分流的静脉栓子引发。

病史 既往没有跛行病史的肢体出现突发的疼痛和麻木。

体格检查 患肢狭窄远端出现脉搏消失，苍白和体表温度下降。动脉造影可以明确病变部位。

℞ 治疗

静脉应用肝素预防血栓扩大。对于急性严重缺血患者建议立即进行血管内膜剥脱或手术切除血栓。对动脉粥样硬化性血管或动脉旁路分支内的血栓进行溶栓治疗(tPA，链激酶，尿激酶)可能有效。

血管痉挛异常 表现为雷诺氏现象，肢体遇冷后发生颜色改变可分为三个阶段：手指发白，而后出现紫绀，最后变成红色。通常为良性病变。但是若出现组织坏死，单侧病变或50岁后发病的患者需警惕有无基础病变(硬皮病)。

℞ 治疗

保持肢体温暖；钙离子拮抗剂可能有效硝苯地平XL 30～90mg，PO，qd或α-肾上腺素受体拮抗剂哌唑嗪(1～5mg，tid)。

血栓闭塞性脉管炎(Buerger病) 多见于重度吸烟的女性患者，可以侵及上下肢体。静脉和小动脉的非动脉粥样硬化性炎症反应可以导致血栓性浅静脉炎和动脉阻塞造成的肢端溃疡或坏疽。戒烟是必要的。

静脉疾病

血栓性浅静脉炎 良性病变，主要表现为皮疹，压痛，静脉走行处的水肿。保守治疗包括局部热疗，抬高患肢以及抗炎药物如阿司匹林。更严重的情况如细胞炎和淋巴结炎症状同上，但伴随有发热、寒战，淋巴结肿大以及皮肤表面延着有炎症反应的淋巴管走行的红色条索状改变。

深静脉血栓 更严重的疾病，可以造成肺栓塞(135章)。特别常见于长期卧床，患有慢性消耗性疾病以及恶性肿瘤的患者(表128-1)。

病史 大腿或小腿的疼痛和肌肉压痛，常为单侧；可以没有症状或以肺栓塞作为首发症状。

体格检查 通常正常；局部肿胀或受累静脉处深压痛。

实验室 D-Dimer对于诊断比较敏感但缺乏特异性。最有效的非创伤性检查是深静脉多普勒超声检查。这些非创伤性检查对于下肢近端深静脉血栓敏感性最高，对于小腿深静脉血栓敏感性不高。创伤性静脉造影用于诊断不明确时。MRI对于近端深静脉血栓以及盆静脉

或上下腔静脉血栓的诊断有帮助。

表128-1 发生静脉血栓的高危状态

手术
整型手术，胸部手术，腹部手术，泌尿生殖手术
肿瘤
胰腺，肺，卵巢，睾丸，泌尿道，乳腺，胃肿瘤
外伤
脊柱、盆腔、股骨、胫骨骨折
制动
急性心肌梗死，慢性心力衰竭，休克，手术后康复期
怀孕
应用雌激素（替代治疗或避孕）
高凝状态
活性蛋白C抵抗，抗血栓形成因子Ⅲ、蛋白C和蛋白S的缺乏；抗磷脂抗体；骨髓增生性疾病；纤维蛋白原功能异常；DIC
血管炎
血栓闭塞性脉管炎，Behçet病，高胱氨酸尿
既往有深静脉血栓病史

Rx 治疗

应用肝素系统抗凝（负荷剂量7500～10 000U，随后持续静点并维持APTT 2倍于正常值）或低分子肝素（依钠肝素1mg/kg，SC，bid），随后口服华法林（与肝素应用重叠4～5天，若累及近端深静脉则至少需应用3个月）。调整华法林剂量使PT-INR维持在2.0～3.0。术后早期下床活动或对长期卧床的病人预防性应用肝素和充气压迫性长靴可以预防深静脉血栓形成。膝关节或髋关节术后应用华法林（INR 2.0～3.0）是有效的。低分子肝素在普通外科或整形手术后应用也可以有效地预防深静脉血栓。

淋巴水肿

慢性无痛性水肿，通常位于下肢；可以为原发（遗传性）或继发于淋巴腺体损害或阻塞（反复发作的淋巴管炎，肿瘤，丝虫病）。

体格检查　早期有明显的可凹性水肿；肢体对于非可凹性水肿逐渐耐受。应同慢性静脉功能不全相鉴别，后者其主要特点为色素沉着，淤积性皮炎以及浅表静脉曲张。

实验室　腹部或盆腔超声以及CT或MRI可以发现阻塞病灶。

淋巴管造影或淋巴管扫描图(少用)可以明确诊断。若为单侧水肿,应用非创伤性静脉检查鉴别有无深静脉血栓。

Rx 治疗

(1)预防感染;(2)抬高患肢;(3)压迫性长袜和/或充气挤压性长靴。避免使用利尿剂造成血管内容量不足。

129 肺动脉高压

定义　因为肺部血管或间质病变、左室充盈压升高或两者皆有造成的肺动脉压力升高。表 129-1 列出了最常见的病因。肺动脉高压是肺心病最常见的病因(126 章)。

表 129-1　肺动脉高压病因

肺动脉高压
- 原发性肺动脉高压
- 胶原血管疾病(CREST,硬皮病,系统性红斑狼疮,类风湿关节炎)
- 先天性体循环—肺循环分流(室间隔缺损,动脉导管未闭,房间隔缺损)
- 门脉高压
- HIV 感染
- 抑制食欲的药物(氟苯丙胺)

肺静脉高压
- 左室舒张功能障碍(左室肥厚,冠状动脉疾病)
- 二尖瓣狭窄或返流

肺部疾病和低氧血症
- 慢性阻塞性肺部疾病
- 间质型肺病
- 睡眠呼吸暂停综合征
- 慢性低通气

肺部血栓栓塞性疾病
- 急性肺栓塞(135 章)
- 慢性肺栓塞

注:CREST,钙质沉着、雷诺氏现象,食道受累,硬皮,毛细血管扩张(综合征)

症状　活动性呼吸困难,劳累性心绞痛(由于右室缺血),晕厥,外周水肿。

体格检查 颈静脉扩张，右室抬举样搏动，P_2 增强，可于右侧闻及第四心音。疾病进展阶段可出现三尖瓣返流。

实验室 胸片显示中心肺动脉增大。心电图提示右室肥厚和右房扩大。超声心动显示右室及右房扩大；可以通过多普勒估测三尖瓣返流时的右室收缩压(118 章)。肺功能检查可以明确有无阻塞型或限制型肺病。CO 弥散功能受损常见。V/Q 核素扫描或增强高分辨 CT 明确有无栓塞性肺血管疾病。胶原-血管病变 ANA 滴度升高。高危患者应检查 HIV 抗体。心脏导管检查可以准确的测量肺动脉压力、心脏搏出量、明确有无基础性先天性血管短路。图 129-1 总结了不明原因肺动脉高压患者的实验室检查。

原发性肺动脉高压

该病不常见(2 例/百万)，但是肺动脉高压中的严重类型。大部分患者在第四期和第五期表现出症状，女性≫男性。20％的病例为家族式的。主要症状是呼吸困难，常隐伏起病。无治疗生存期＜3 年。

体格检查 颈静脉搏动有显著 a 波，右室抬举样搏动，第二心音窄分裂，P_2 增强。最终常表现为典型的右室心力衰竭体征。CXR：右室和中心肺动脉显著。肺动脉骤然变细。肺功能检查结果通常是正常的或轻度限制性通气障碍。ECG：右室增大，电轴右偏，右室肥厚。超声心动：右房和右室增大，三尖瓣返流。

鉴别诊断 应该除外心脏、肺脏、肺血管病变。肺功能检查可以发现导致肺动脉高压和肺心病的慢性肺部疾病。除外间质病变(肺功能，CT 扫描)以及低氧性肺动脉高压(动脉血气，SaO_2)。应用肺灌注/通气扫描除外肺栓塞。为了鉴别原发性肺动脉高压与肺栓塞，可以行螺旋 CT，肺动脉造影或开胸活检。肺动脉高压较少是由于寄生虫感染(血吸虫病，丝虫病)。心脏方面，应除外肺动脉和肺动脉瓣狭窄。应考虑到可以发生肺动脉、心室、心房同肺血管分流的疾病(Eisenmenger 反应)。超声心动除外静息二尖瓣狭窄。

℞ 治疗

限制活动，出现周围水肿时可应用利尿剂，氧分压降低时给予吸氧支持，长期华法林抗凝治疗(INR2.0～3.0)。

若在急性导管检查中应用短效血管扩张剂有效，则患者也可以获益于高剂量的钙离子拮抗剂(硝苯地平，240mg/d)，但需监测有无低血压或右室心力衰竭加重。

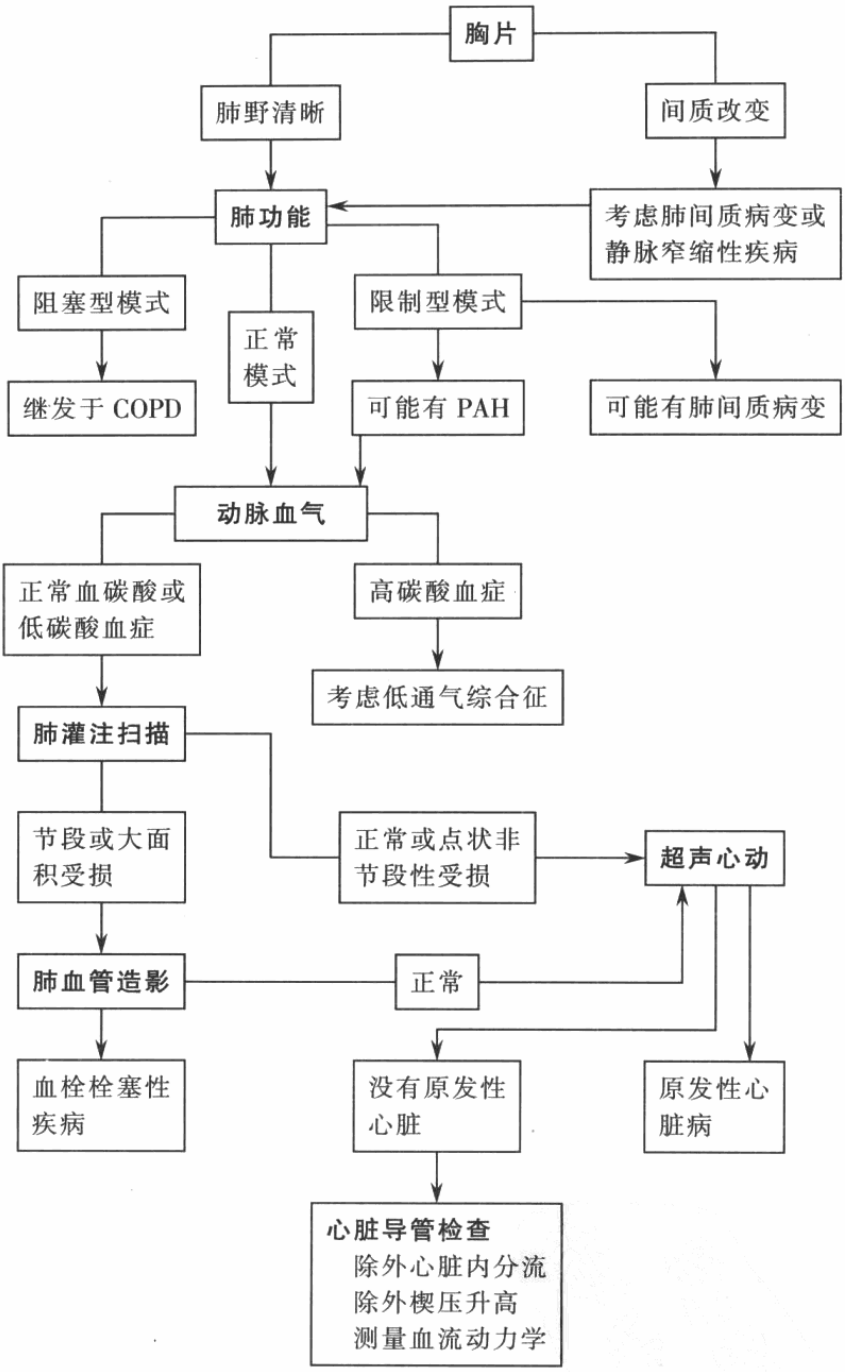


图 129-1　不明原因肺动脉高压患者的检查流程

出现严重难治性症状的患者，适合应用前列腺素【依前列醇（被证实可以提高生存率）经中心静脉持续给药或持续皮下泵入 treprostinil】或口服活性内皮受体拮抗剂-波生坦改善症状和功能。

持续存在右室心力衰竭的患者若符合条件，可以考虑肺移植。

（胡大一　刘梅颜　李丽君 译）

第 9 部分　呼吸系统疾病

130　呼吸功能及呼吸系统疾病诊断程序

呼吸功能

呼吸系统不仅包括肺脏，还包括中枢神经系统，胸壁（膈肌，腹肌，肋间肌），及肺循环。其基本功能是进行吸入气体与静脉血之间的气体交换。

通气功能障碍（图 130-1 和图 130-2）　肺通气是肺将新鲜空气输送到肺泡的过程。肺通气功能的检测包括肺内气体的测定[肺总量（TLC），残气容积（RV）]及呼气流速[用力肺活量（FVC），第 1 秒用力呼出容积（FEV_1）]，呼气流速与肺容量可绘出流速-容积曲线。

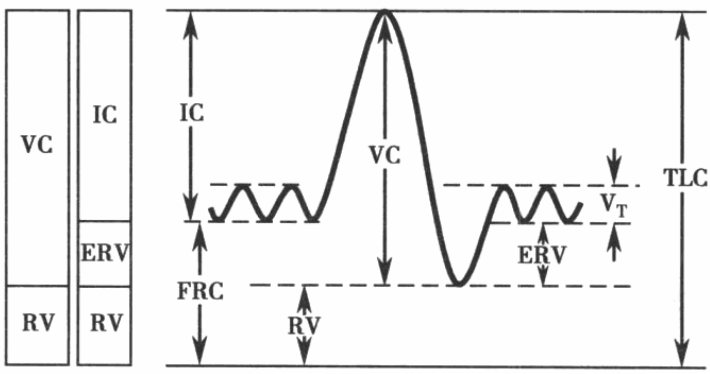


图 130-1　肺容积，由左侧方块图及右侧呼吸波形图表示。TLC，肺总量；VC，肺活量；RV，残气量；IC，深吸气量；ERV，补呼气容积；FRC，功能残气量；V_T，潮气容积

通气功能障碍的两种主要类型是限制性和阻塞性通气功能障碍（表 130-1 和表 130-2）。

阻塞性通气功能障碍：

- 其标志是呼气流速下降，例如 FEV_1 下降。
- FEV_1/FVC 下降。
- 肺总量正常或升高。
- 由于呼气时气流受阻，残气量增加。

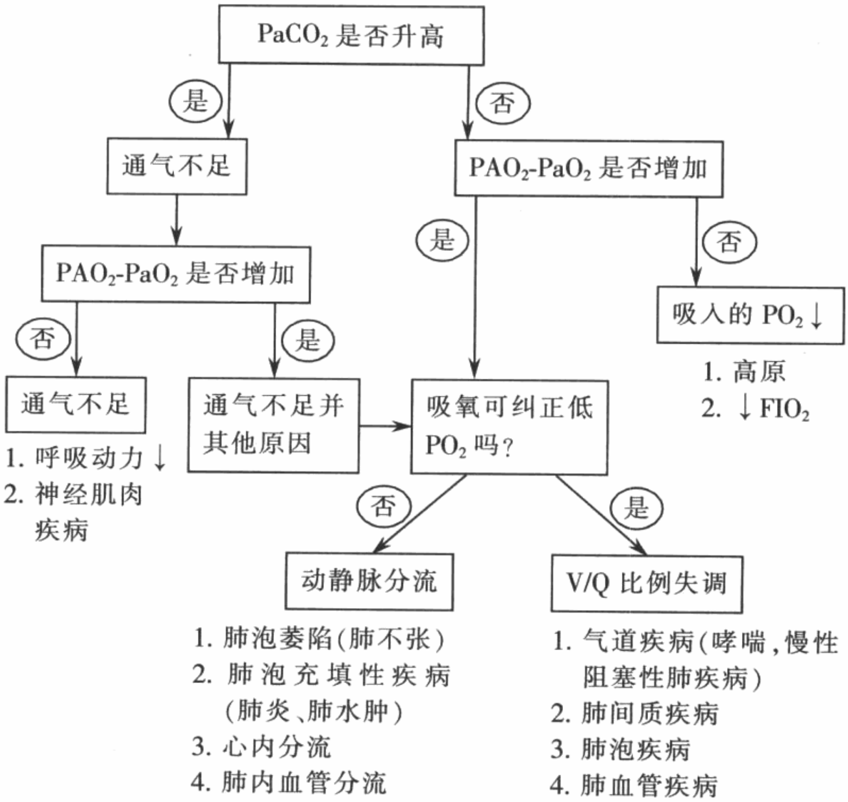


图 130-2 低氧血症(PaO_2<80mmHg)患者诊断程序流程图。30 岁以上的正常人 PAO_2-PaO_2 常小于 15mmHg,且以后每 10 年增加约 3mmHg

表 130-1 常见呼吸系统疾病分类

阻塞性	
哮喘	支气管扩张
慢性阻塞性肺疾病(慢性支气管炎,肺气肿)	囊性纤维化
	毛细支气管炎
限制性——实质性	
结节病	尘性块状纤维化肺病
特发性肺间质纤维化	药物或放射所致间质性肺病
限制性-实质外的	
神经肌肉	胸腔
膈肌无力或麻痹	脊柱后侧凸
重症肌无力[a]	肥胖
格林-巴利综合征[a]	强直性脊柱炎[a]
肌肉萎缩[a]	
颈椎损伤[a]	

[a] 可以存在吸气或呼气受限(见正文)

表 130-2 通气功能变化

	TLC	RV	VC	FEV_1/FVC
阻塞性	正常或↑	↑	↓	↓
限制性				
肺实质性	↓	↓	↓	正常或↑
肺实质外的—吸气	↓	正常或↓	↓	正常
肺实质外的—吸气+呼气	↓	↑	↓	可变

注：缩写见正文

限制型通气功能障碍：

• 其标志是肺总量下降。

• 可能由肺实质病变或肺实质外的病变（神经肌肉疾病如重症肌无力或胸壁病变如脊柱后侧凸）所致。

• 肺实质病变常伴随残气量下降，而肺实质外的病变（伴随呼气功能障碍）常出现残气量增加。限制性与阻塞性通气功能障碍并存时肺功能表现类似肺实质外的病变，伴肺总量下降及残气量增加或略增加。

肺循环障碍 肺血管系统在低压下以约 5L/min 的速度运送右心室输出的血液。肺部的血液灌注量由肺上部向下逐渐递增。我们可以通过测量肺血管压力和心输出量进而得出肺血管阻力来评估肺循环系统。肺血管阻力增加与缺氧，附壁血栓，瘢痕形成或肺泡毛细血管网丧失有关。所有引起低氧血症的呼吸系统疾病都可导致肺动脉高压。然而，有慢性阻塞性肺疾病，间质性肺疾病，胸壁疾病与肥胖-低通气-睡眠呼吸暂停的低氧血症患者尤其容易形成肺动脉高压。

气体交换障碍 呼吸系统的基本功能是排出 CO_2 和提供 O_2。正常情况下潮气量约为 500ml，呼吸频率是 15 次/分，因而通气量为 7.5L/分。由于存在死腔通气，肺泡通气量是 5L/分。

动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）与每分钟二氧化碳生成量（VCO_2）成正比，与肺泡通气量成反比（VA）。

$$PaCO_2 = 0.863 \times V_{CO_2}/VA$$

要保证有效的气体交换，通气与血流比例必须协调。

评估气体交换情况需要做动脉血气分析。血中的实际含氧量取决于氧分压和血红蛋白。

动脉 Po_2 可用来检测肺泡-动脉氧分压差（A-a 梯度）。肺泡-动脉氧分压差增加（正常<15 毫米汞柱，30 岁以后每十年上升 3 毫米汞柱）提示气体交换障碍。想要计算 A-a 梯度，必须计算肺泡氧分压（PAo_2）：

$$PAO_2 = FIO_2 \times (PB - PH_2O) - PaCO_2/R$$

其中 FIO_2＝吸入气体氧浓度(0.21 呼吸室内空气)，PB＝大气压(在海平面为 760mmHg)，PH_2O＝水汽压(当空气在 37℃时的饱和度为 47mmHg)，R＝呼吸商(二氧化碳产生量与耗氧量的比值，通常被假定为 0.8)。

动脉血 $PaCO_2$ 水平可以反映二氧化碳的清除情况。由于测定动脉血气分析需要动脉穿刺，非侵入性方法检测就很有必要，特别是在监测气体交换的动态变化时。脉搏血氧仪可以监测血氧饱和度，SaO_2，而不是动脉血氧分压。尽管被广泛使用，临床医师必须认识到，(1)血氧饱和度和氧分压呈曲线关系，在氧分压 60mmHg 以上曲线变平坦；(2)外周血灌注不足可能会影响血氧饱和度的测量；(3)血氧饱和度仪不能检测 PCO_2。

气体穿过肺泡毛细血管膜弥散的能力可以用肺弥散量(DL_{CO})来评估。在一个 10 秒的屏气期，或在 1 分钟平稳呼吸携带出的低浓度一氧化碳量。结果取决于肺泡毛细血管表面积，肺毛细血管容量，通气-灌注(V/Q)比例以及肺泡毛细血管膜厚度。

呼吸功能异常机制 产生低氧血症的四个基本机制是(1)吸入氧分压下降；(2)通气不足；(3)分流和(4)通气-血流比例失调。弥散障碍仅在特定情况造成低氧血症。弥散障碍只在特定的情况下才引起低氧血症。低氧血症的诊断方法见图 130-2。

高碳酸血症的根本原因是肺泡通气不足。其他可能的影响因素，包括：(1)二氧化碳产生增加；(2)通气驱动下降；(3)呼吸泵功能障碍或气道阻力增加；(4)无效的气体交换(死腔增加或通气/血流比例失调)迫使分钟通气量代偿性增加。

诊断方法

非侵入性检查 *影像学检查* 胸部 X 线检查对疾病的诊断不是非常特异的，但是它却有助于疾病的检出，评估其严重性，并指导进一步的诊断检查。现在胸部 CT 已作为肺部结节及肿块的常规检查。CT 对于评估胸膜病变很有帮助。增强 CT 可以区分组织及血管结构，高分辨率 CT 在很大程度上取代了支气管造影对于支气管扩张症术前的评估，并且对于间质性肺病的诊断很有价值。螺旋 CT 可作为疑诊肺血栓栓塞病人的首选检查。MRI 对肺部疾病的诊断价值总体来说不及 CT，但在评估肺尖，脊柱旁及胸腹连接处的病变时优于 CT。

皮肤检查 特异性抗原皮肤试验可用于结核，组织胞浆菌病，球孢子菌病，着色芽生菌病，旋毛虫病，弓形体病和曲菌病的诊断。结核菌素的迟发反应(Ⅳ型)仅说明以前有过感染，而不能说明疾病活动。临床上存在混合感染的病人皮肤对曲霉菌抗原的速发型(Ⅰ型)及晚发型

(Ⅲ型)超敏反应有助于诊断过敏性支气管肺曲霉病。

痰液检查 痰液与唾液的区别在于前者可见支气管上皮细胞和肺泡巨噬细胞。痰液检查应包括血,颜色和气味的检查,以及涂片染色后的镜检。由于存在口咽菌群的污染痰培养的结果可能会不准确。雾化吸入加热的高渗盐水诱导痰液,并用免疫荧光技术染色可用来检测卡氏肺囊虫。

肺功能检查 可发现气道功能异常,肺容积变化及气体交换障碍。肺功能的特异性变化有助于进行疾病的鉴别诊断。肺功能检查也可为治疗反应提供客观的评价方法,例如支气管扩张剂的使用。

肺显像 肺通气和灌注扫描有助于肺栓塞的诊断。定量通气灌注扫描也可用来评估呼吸功能减低的肺癌病人外科手术的耐受程度。PET扫描(正电子发射计算机断层显像)是目前肺癌病人评估和分期的标准方法。

侵入性检查 *支气管镜检查* 可直视气道,发现支气管内病变,并通过灌洗,刷检,或活组织检查来采集诊断标本。与硬质支气管镜相比,纤维支气管镜可检查更细小的外周气道,而后者对气道的操控性较好,并且可以更有效地吸痰。这些特性使得硬质支气管更适用于中央气道阻塞型肿瘤,气管异物或大咯血患者。纤维支气管增加了支气管镜检查的诊断能力,可以对周围结节和弥漫性浸润性疾病进行活检,并且可以吸引和灌洗气道及肺泡。纤维支气管镜活检对于诊断弥漫性感染疾病,淋巴道播散肿瘤及肉芽肿性疾病很有帮助。

电视胸腔镜手术 目前常于诊断胸膜病变以及外周的肺实质浸润和结节。很大程度上取代了"开胸活检",也可用于治疗。

肺经皮针吸活检 通常在CT引导下从局部病灶取得细胞学或微生物学标本。

支气管肺泡灌洗(BAL) 依赖于纤维支气管镜检查,可以从远端气道收集细胞和分泌物。有助于诊断卡氏囊虫肺炎,其他感染等,一些间质性疾病。

胸腔穿刺和胸膜活检术 胸腔穿刺应作为病因不明胸膜疾病的早期诊断方法。胸水的分析化验有助于渗出液与漏出液的鉴别(第133章,渗出液:胸水乳酸脱氢酶＞200IU,胸水蛋白/血清蛋白＞0.5,胸水LDH/血清LDH＞0.6)。胸水pH＜7.2提示往往脓胸,并且需要引流排液。应当对所有的标本进行白细胞计数和分类,糖,PCO_2,淀粉酶,革兰染色,培养及细胞学检查。类风湿因子和补体检查也可能有用。存在胸腔积液时也可做胸膜活检,但现在已很大程度上被电视胸腔镜所取代。

肺血管造影 是肺栓塞的确诊检查;也可发现房室畸形。

纵隔镜 纵隔淋巴结肿大患者的可选择的诊断方法。而左上纵膈

淋巴结活检必须经纵隔切开术。

131 哮喘和过敏性肺炎

哮喘

定义 下气道对多种刺激的反应性增加;发作性并且可逆的气道阻塞;病情轻重不一,轻者日常活动可不受限,重者则可能危及生命。严重气道阻塞持续存在数天或数日称为哮喘持续状态。

流行病学和病因 据估计,4%~5%的成人和高达10%的儿童经历过哮喘发作。基本病变是对于特异及非特异刺激的气道高反应性。所有哮喘病人吸入乙酰甲胆碱或组胺后均表现为支气管收缩反应增强(非特异性支气管收缩剂)。

有些病人可能被归类为过敏性哮喘;这些人在暴露于花粉或其他过敏原时症状加重。他们都有特有的个人和/或家族过敏性疾病病史,如鼻炎,荨麻疹和湿疹。皮肤过敏原试验阳性;血清IgE水平可能升高。吸入特定抗原的支气管激发试验阳性。

大量哮喘病人并没有过敏史,对特异过敏原的皮肤试验和支气管激发试验也没有反应。很多人由上呼吸道感染诱发支气管痉挛。这些病人患有特质性哮喘。

有些病人运动时或接触冷空气或职业刺激时哮喘症状加重。许多病人由于病毒性上呼吸道感染或情绪紧张喘鸣增加。

发病机理 哮喘体质常有支气管树的非特异性高反应性。哮喘的气道高反应性病因并不清楚,但气道炎症起着重要作用。气道反应性可能有波动,且波动情况与临床症状相关。有许多因素可能增加气道反应性:过敏原,药物,环境,职业,感染,运动以及情绪。其中最常见的是空气中的变应原,阿司匹林,β-受体阻滞剂(例如普萘洛尔,噻吗洛尔),食物中的亚硫酸盐,空气污染(臭氧,二氧化氮)和呼吸道感染。

诊断思路

病史 症状:喘息,呼吸困难,咳嗽,发热,咳痰,其他过敏性疾病。可能的激发因素(变应原,感染等);哮喘通常在夜间发作。对药物的反应。近期发作经过(例如需要住院,激素治疗)。

体格检查 一般情况:呼吸急促,心动过速,动用辅助呼吸肌,紫绀,奇脉(使用辅助呼吸肌及奇脉提示严重气道阻塞)。肺部:过度通气,呼吸音对称,喘鸣,呼气相延长,过度充气。心脏:充血性心力衰竭证据。耳鼻喉/皮肤:过敏性鼻,鼻窦或皮肤疾病。

实验室检查 尽管肺功能检查并非诊断依据，却对评估气道阻塞的严重程度及慢性和急性发作对治疗的反应情况很有帮助。用力肺活量(FVC)，FEV_1，最大呼气中期流速及峰流速(MMEFR，PEFR)，FEV_1/FVC 下降，出现阻塞时残气量及总肺活量增加；DLco 常正常或轻度升高。使用支气管舒张剂后 FEV_1 小于 25%预计值或小于 0.75L 提示病情严重。

全血细胞计数可能提示嗜酸性粒细胞增多。IgE 可能轻度增高；显著增高则提示变应性支气管肺曲霉菌病(ABPA)。痰液检查：嗜酸性粒细胞增多，Curschmann 螺旋体(小气道管型)，Charcot-Leyden 结晶；中性粒细胞增多提示支气管感染。

动脉血气分析：哮喘发作时均显示低氧血症；通常表现为低二氧化碳血症及呼吸性碱中毒；$PaCO_2$ 正常或升高常提示严重呼吸肌疲劳和气道阻塞。胸部 X 线片并非必要；可能提示过度通气，粘液栓阻塞小气道引起片状肺不张导致斑片状浸润影；考虑存在混合感染时胸片很重要。

鉴别诊断 "并非所有喘鸣都是哮喘"：充血性心衰；慢性支气管炎/肺气肿；外界异物，肿瘤，喉头水肿导致的上气道阻塞；类癌(常有喘鸣，而不是哮鸣音)；复发的肺循环栓塞；嗜酸细胞性肺炎；声带功能障碍；全身性血管炎合并肺部病变。

Rx 治疗

如果可能的话，去除变应原是最好的治疗方法。脱敏疗法和免疫治疗尽管很流行，科学依据有限，而且临床疗效并不好。

治疗哮喘的药物可以分为两类(表 131-1)：(1)抑制平滑肌收缩药"快速缓解药"(β-肾上腺素能受体激动剂，甲基黄嘌呤，抗胆碱药)；(2)预防或逆转炎症反应的药物，"长期控制药物"(糖皮质激素，白三烯抑制剂和受体拮抗剂，肥大细胞稳定剂)。那些每周应用快速缓解药超过两次或三次的病人应该开始抗炎剂治疗。

1. β-肾上腺素受体激动剂：吸入起效快，治疗效果好；间苯二酚(间羟异丙肾上腺素，沙丁胺醇，非诺特罗)，水杨醇(沙丁胺醇)和儿茶酚胺(异丙肾上腺素，新异丙肾上腺素)，可用喷雾器或定量气雾剂给药，1∶1000 溶液 0.3ml(在没有心脏病史的紧急情况下使用)。儿茶酚胺起效快，但作用时间短(30～90 分钟内)。沙美特罗，是一个长效沙丁胺醇同源(化合)物，不推荐用于急性发作，但可有助于夜间或运动诱发哮喘控制。由于药物毒性的风险，不能静脉用 β-肾上腺素受体激动剂治疗重症哮喘。

表 131-1 长期控制哮喘的常用药物剂量

药物	剂量剂型	成人剂量
吸入型糖皮质激素	参见哈里森内科学第16版相关章节	
糖皮质激素全身给药	适用于所有3种剂型	每天上午一次给药7.5～60mg或者qod(根据需要)
甲泼尼龙	2、4、8、16、32mg/片	短程1次或2次给药40～60/d,3～10d
泼尼松龙	5mg/片,5mg/ml,15mg/5ml	
泼尼松	1、2.5、5、10、20、50mg/片,5mg/ml,5mg/5ml	
长效吸入 β_2 受体激动剂	不应用于症状缓解或恶化。与吸入型糖皮质激素合用	
沙美特罗	MDI 21μg/喷;DPI 50μg/泡罩(包装)	2喷,q12h,1泡罩,q12h
福莫特罗	DPI 12μg/胶囊	1胶囊,q12h
联合用药		
氟地松/沙美特罗	DPI 100,250或500μg/50μg	吸入,bid;剂量依赖于哮喘严重程度
色甘酸钠和萘多罗米		
色甘酸钠	MDI 1mg/喷;雾化器20mg/安瓿	2～4喷,tid～qid,1安瓿,tid～qid
萘多罗米	MDI 1.75mg/喷	2～4喷,bid～qid
白三烯素修饰剂		
孟鲁司特	4mg或5mg咀嚼片	10mg,qhs
扎鲁司特	10mg或20mg片剂	40mg/d(20mg/片,bid)
齐留通	300mg或600mg片剂	2400mg/d(qid)
甲基黄嘌呤(血清检测非常重要,血清浓度应维持在5～15μg/ml的稳态)		
茶碱	液体、缓释片剂、胶囊	起始剂量每天10mg/kg,可至300mg;最大量800mg/d

注:MDI,定量喷雾剂;DPI,每日允许摄入量

2. 甲基黄嘌呤：茶碱和各种盐类；调整剂量以维持血浆药物浓度在5至15μg/ml；可考虑口服或静脉给药（如氨茶碱）。茶碱清除率差别很大，老年人，肝功能不全，心功能不全，肺心病，发热性疾病可使其清除率下降。许多药物也能改变茶碱清除率（缩短半衰期：香烟，苯巴比妥，苯妥英钠；延长半衰期：红霉素，别嘌呤醇，西咪替丁，普萘洛尔）。

急性治疗时，静脉注射使用。在儿童和年轻成年吸烟者，先给予6mg/kg的负荷剂量，其后以1.0mg/(kg·h)静注12小时，再减至0.8mg/(kg·h)静注。其他未用茶碱治疗的病人，负荷量不变，但维持量降低到0.1至0.5mg/(kg·h)。已用茶碱治疗的病人，不用或减少负荷剂量。由于茶碱类化合物的中毒-治疗剂量范围很小，且使用最佳剂量β-肾上腺素受体激动剂后再加用茶碱，改善并不明显，已不作为首选。

3. 抗胆碱药：阿托品及相关化合物雾化吸入，如异丙托溴铵。可增强拟交感神经药的支气管扩张作用，但起效慢（60～90分钟达到作用顶峰）。异丙托溴铵可用压力定量气雾剂吸入，每6小时2喷，祛痰剂和溶粘蛋白剂对治疗急慢性哮喘意义不大。

4. 糖皮质激素：全身用药或口服给药最有利于重症或难治性哮喘的控制。对于住院患者，推荐甲泼尼龙120～180mg，每6小时静推一次。泼尼松60mg，口服，每6小时一次。低剂量（泼尼松龙30～40mg，每日一次口服）同样有效，且副作用较少。类固醇治疗急性哮喘至少需要6小时才起效。

对于门诊哮喘加重患者的控制，泼尼松每日40～60mg口服，每3至5天减半，用药10～12天后停药。以后过渡到吸入糖皮质激素。

吸入糖皮质激素制剂对哮喘慢性治疗很重要，但对急性发作没有效果。吸入激素的疗效为剂量依赖性的。类固醇吸入剂是门诊病人管理重要问题，任何间歇吸入肾上腺素能药控制不佳的哮喘病人都应开始使用。

吸入激素包括倍氯米松，布地奈德，氟尼缩松，氟替卡松丙酸盐和曲安奈德。应依照病情调整药物剂量，以减到最低维持量（1～2喷，1～2次/天）。除了局部症状（发声困难，鹅口疮），也可能出现系统性副作用（例如，肾上腺抑制，白内障，骨质丧失）。

联合类固醇（氟替卡松）和β_2受体激动剂（沙美特罗）的一种吸入制剂正得到日益广泛的应用（表131-1）。

5. 色甘酸钠钠和奈多罗米钠：非支气管扩张剂；有助于预防发作，对急性发作无效；经压力定量气雾剂或雾化粉末给药，每天2喷。对慢性哮喘需要至少4～6周的试用药。若提前15～20分钟给药可阻止因接触变应原，化学物质或运动所致的急性支气管收缩，可选择性的用于能够预期哮喘发作的外源性哮喘患者。

6. 白三烯调节剂：5-脂氧酶抑制剂，齐白通以及 LTD_4 受体拮抗剂，扎鲁司特和孟鲁司特，是最近应用的抗哮喘炎症药物。LTD_4 受体拮抗剂作用时间长，可每日一或两次给药。

对不到半数病人有效。若使用1月后仍无改善，应立即停药。是治疗运动诱发哮喘的缓和的支气管扩张剂，可减少夜间症状。

治疗框架

紧急发作 β_2 受体激动剂雾化吸入急性发作期哮喘的主要治疗方法。每20分钟吸入3下，然后2小时吸入3下，直至症状控制。对5%～10%的病人，在初发的一小时内使用氨茶碱可快速缓解症状。奇脉，动用辅助呼吸肌及明显的过度充气提示重症哮喘，应进行动脉血气分析和监测 PEFR 或 FEV_1。用两种药物治疗60分钟后仍无效，PEFR≥20%预测值，提示需加用类固醇治疗。紧急治疗后 PEFR 仍无法达到≥70%基线，提示需住院治疗，由病人具体情况（症状，既往史等）最终决定是否住院。紧急治疗后 PEFR≥40%应入院治疗。

长期治疗 间断发作哮喘的一线治疗包括 β_2 受体激动剂。症状持续应尽快增加抗炎药糖皮质激素或肥大细胞稳定剂。调整治疗应以肺功能（PEFR，FEV_1）测量值为依据，病人应规律监测 PEFR。

过敏性肺炎

定义 过敏性肺炎（HP），或外源性变应性肺泡炎，是一种免疫介导的肺实质包括肺泡细胞壁和终末气道炎症反应，由于易感宿主反复吸入多种有机粉尘所致。

病因 涉及许多吸入物质。这些物质通常是有机抗原，尤其是嗜热放线菌，也可能包括如异氰酸盐的无机化合物。

临床表现 可出现急性，亚急性，或慢性症状，取决于暴露在致病因子的频率和强度；急性发作时，暴露于抗原6～8小时后可出现咳嗽，发烧，发冷，呼吸困难；亚急性和慢性表现时，抗原暴露与发病可无明显关系，逐渐加重的呼吸困难，可能为突出症状。

诊断 病史 职业史及可能的暴露史和相关症状非常重要。

体格检查 非特异性；肺部可闻及啰音，严重者可有发绀。

实验室检查 可出现血清沉淀素，但为非特异性。急性暴露于抗原后，常出现中性粒细胞增多及淋巴细胞减少，炎症反应的非特异性检查结果升高（c反应蛋白，类风湿因子，免疫球蛋白）。

胸部X线片：非特异性间质改变；胸膜改变或肺门淋巴结肿大少见。高分辨率胸部CT可能有典型表现：(1)全肺受累与肺密度增高；(2)中等大小支气管壁突出；(3)斑片状腺泡实变影；(4)无淋巴结肿大。

肺功能检查和动脉血气分析：可能为限制性与气道阻塞并存；弥散能力下降；休息或运动时低氧血症。支气管肺泡灌洗显示抑制细胞毒型淋巴细胞增多。无足够诊断证据的病人可能需要肺活检，经支气管肺活检可以确诊，但胸腔镜肺活检常常是必要的。

鉴别诊断 其他间质性肺疾病，包括结节病，特发性肺纤维化，胶原血管疾病相关的肺疾病，药物性肺疾病；嗜酸性肺炎；变应性支气管肺曲菌病；“sillo-filler”氏病；“肺真菌中毒症”或“非典型”农民肺；感染。

℞ 治疗

根本的是避免接触抗原。慢性型过敏性肺炎诊断时已部分不可逆。泼尼松 1mg/(kg·d)，7～14 天后逐渐减量，在多于 2～4 周减到可能的最低剂量。亚急性型可能严重的生理功能损害，并在住院后仍进展几天。激素疗法初始剂量相同，7～14 天后依体征，在多于 5～6 周减到维持量。只要去除过敏原，急性患者无激素治疗通常也可恢复。

132 环境性肺疾病

诊断思路

询问工作场所和职业史的细节：具体的污染物？防护设备的利用率和使用方法？通风？其他同事有类似症状吗？询问每一个工作；短期暴露可能有显著意义。胸部 X 线片很有价值，但可能高估或低估尘肺的功能损害。肺功能检查可以将损害量化，并发现职业暴露的危害。

环境因素影响的个人剂量受接触强度及生理因素影响（通风率及深度）。

职业暴露与肺病

无机粉尘 *石棉沉着病* 尘暴露可能发生在开采，加工和生产石棉制品；筑造行业（管道安装，锅炉制造）；制造安全服装，填充塑料材料和摩擦材料（离合器及制动器衬片）。石棉对健康的主要影响包括肺纤维化（石棉肺）和呼吸道，胸膜和腹膜肿瘤。

石棉肺是一种弥漫性纤维化间质性肺病，与接触强度和时间直接相关，通常需要至少 10 年中度至重度暴露。肺功能提示限制性通气功能障碍。胸部 X 线片可见不规则或线状高密度影，两下肺为著。高分

辨CT可见显著的胸膜下5-10cm长曲线样改变。胸膜钙化提示曾有暴露。石棉最初暴露15到20年后,肺癌发病率升高。吸烟使石棉暴露后肺癌发病的风险增加,在接触后30至50年达到高峰,但不影响间皮瘤的发病率。

矽肺 游离二氧化硅(水晶石英)的暴露发生在采矿,石材切割,研磨工业,爆破,采石业。短期,高强度的暴露(大概10个月)可能形成急性矽肺——迅速致命的肺纤维化,胸片上表现为大量粟粒样渗出或实变。长期,低密度暴露超过15年则为肺上叶纤维化和肺门淋巴结肿大。纤维化呈结节状,并可导致肺限制性功能障碍和气流阻塞。矽肺病人患肺结核的危险性较正常人高,PPD试验阳性的慢性矽肺病人需要抗结核治疗。

煤尘肺(CWP) 单纯煤尘肺的症状不特异。单纯煤尘肺的X线征象很少,不规则的密度增高影(网格状),可能进展为小的圆形密度影(结节状)。复杂的煤尘肺X线征象可表现为双上肺的直径大于1cm的结节影;DLco下降。

铍中毒 铍曝露可导致急性肺炎或慢性间质性肺炎。组织学很难与结节病区分(非干酪性肉芽肿)。

有机粉尘 *棉尘(棉尘肺)* 暴露发生在棉纱,棉花,亚麻,制绳加工过程。(亚麻,大麻,黄麻加工也有类似症状。)工作首日即可出现典型的胸部紧缩感。有10%～25%的工人,胸部紧缩感可以持续并进展。10年后,症状反复伴随不可逆性气流阻塞。治疗包括支气管扩张剂,抗组胺药和脱离暴露。

谷物粉尘 农民和农业机械操作员危险性高。症状与吸烟者症状相似——咳嗽,痰液增加,喘息及气流受阻。

农民肺 暴露于含有耐热放线菌孢子的霉变干草的人可能发生高敏性肺炎。急性农民肺可导致发热,寒战,身体不适,咳嗽及暴露4～8小时后呼吸困难。长期低浓度暴露会造成间质纤维化。

有毒化学物质 许多蒸汽或烟雾形式的化学物质都会对肺造成伤害。

烟雾吸入 与烧伤相比,更多的火灾受害者死于烟雾。严重时可发生肺水肿。一氧化碳中毒所致的氧去饱和作用可能致命。早期的内窥镜检查可能发现吸入有毒烟雾后,上气道内膜损伤蔓延至下气道。

用于化合物制造的材料可能释放异氰酸盐,芳香胺和醛类化合物。反复暴露导致一些工人逐渐出现咳嗽,哮喘,或低烧和身体不适。

从工人的手上传递到香烟上氟化碳纤维,可能是可以挥发的。吸入会引起发热、寒战、乏力,有时是喘鸣。发生在塑料制造工人身上,这种症状被称为高分子烟尘热。

℞ 治疗

环境性肺疾病的治疗几乎都包括避免有毒物质的接触，无机粉尘的吸入可以引起非炎症性肺纤维化，对药物治疗无效。有机粉尘暴露对糖皮质激素治疗有效。

一般环境暴露因素

空气污染　很难将某种健康疾患归结于任何特定的污染物。与吸烟相比，空气污染不会导致肺癌的发生(可引起呼吸道感染，气道高反应性)。

被动吸烟　已发现双亲吸烟儿童呼吸疾病增加、肺功降低，Meta分析显示约 25%肺癌、心肺疾病有家庭暴露史。

氡　肺癌的危险因素，与吸烟有协同作用。

处理原则

在多种环境因素下，肺部疾病发生在多年的暴露之后。如果暴露因素持续存在，刺激因素必须清除，通常通过将病人调离工作环境。肺纤维化(如，石棉沉着病，煤工尘肺)对于糖皮质激素治疗无效。职业性哮喘治疗遵守一般的治疗原则(131 章)。即使在高危人群中，肺癌的筛查目前未证明有效。

133 慢性支气管炎，肺气肿，急性慢性呼吸衰竭

自然病史

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种渐进性疾病，即使在去除致病因素和强有力的治疗条件下。这种进展是不可避免的，因为弹性组织丢失是衰老的一个正常的部分。正常人，1 秒用力呼气量(FEV_1)在 25 岁达最大值并且以约 35ml/年的速度降低，在 COPD 敏感患者年减少量为 50～100ml。合并粘液分泌过多及气道高反应者下降更明显。

中度或更严重 COPD 患者才会出现症状。典型者，呼吸困难发生在 FEV_1<40%预测值。高碳酸血症经常发生在 FEV_1<25%预测值。一些超出该比率病人有一氧化碳弥散容量减少。

临床表现

病史　COPD 患者常吸烟≥20 包年，典型发病在 15 年或之后。

早年发病者筛查常有 α_1 抗胰蛋白酶分泌不足或其他遗传疾病如囊性纤维化，特别是有小量吸烟史。劳累性呼吸困难和咳嗽是典型早期症状。功能受限与 FEV_1 降低有轻微的联系。痰量一般较少；痰量＞60ml/d 应该立即检查是否有支气管扩张症。疾病进展中体重减轻是常见的。低氧血症及高碳酸血症会导致液体潴留、晨起头痛、呼吸暂停、血红细胞增多症和发绀。

随疾病进展，疾病常常恶化，而且多由气道感染触发，常由细菌引起。它也可由左心衰，心律失常、气胸、肺炎和肺栓塞引起。

体检 检查与疾病的严重性联系甚微。早期检查可能是正常的。随着疾病的进展，充气过度的表现越来越突出。吸气中期湿啰音将反映中等大小气道受累。缩唇呼吸将降低呼吸困难和肺过度充气。喘鸣是不固定的，而且与疾病的严重程度和治疗无关。

影像检查 普通胸片可能显示过度充气，肺气肿及肺动脉高压。基础射线穿透性(＞1cm)可能显示肺大疱。CT 扫描对于肺气肿更敏感，但是不足以诊断。

肺功能检查 气道阻塞客观证据对于诊断 COPD 至关重要。用力呼气量(FVC)一般下降，但是 FEV_1 下降更多，因此 FEV_1/FVC 比率降低。10 秒用力呼气试验可能是不完全的。美国胸科学会应用 FEV_1 对 COPD 患者分期：一期，轻度 $FEV_1 \geqslant 50\%$ 预测值，二级，中度 FEV_1 35%～49%预测值，三期，重度，$FEV_1 \leqslant 35\%$ 预测值，气道阻塞的可逆性可由吸入支气管扩张剂试验判定。

℞ 治疗

戒烟 戒烟对于延长 COPD 患者的寿命是具有说服力的。尽管失去的肺功能不能恢复，但是 FEV_1 下降的速率明显降低，与非吸烟者相似。应用烟碱替代治疗能够减少发病次数。口服丁氨苯丙酮(150mg，bid)也有明显疗效。药物治疗还应当和传统的支持治疗相结合。

支气管扩张剂(表 133-1) 它并不能够延长 COPD 患者的寿命，但是能够明显缓解症状。短效和长效 β-受体激动剂、抗胆碱药、茶碱及其衍生物均被应用。尽管，口服用药的比率较大，但是吸入疗法的副作用更少。

轻度患者经常应用短效 β-受体激动剂如沙丁胺醇治疗。抗胆碱药如吸入异丙托溴胺应用于拥有更多症状的中度患者。重度患者应加用长效 β-受体激动剂吸入治疗，如沙美特罗。茶碱窄的中毒-治疗量限制了其应用。

表 133-1　推荐慢性阻塞性肺疾病支气管舒张剂治疗方案

分级	FEV_1%预测值	治　　疗
Ⅰ	＞50	β_2-受体激动剂 prn
Ⅱ	35-49	联合 β_2-受体激动剂和抗胆碱药
Ⅲ	＜35	以上治疗加长效 β_2-受体激动剂和/或长效茶碱，考虑口服激素治疗

糖皮质激素　由于其不确定的风险-收益率，长效类固醇治疗不推荐应用于 COPD 患者。吸入类固醇并不能减少 COPD 患者的肺功能的下降率，但是，一些证据表明，它可以降低 25%～30%的恶化发生率，一年病情恶化≥2 次的患者应使用类固醇吸入治疗。

氧疗　对于慢性血氧不足患者，已证明，如果他们能够戒烟，长期家庭氧疗能够缓解症状并且提高生存率，是否缺氧是测定稳定一段时间的 PaO_2 或 SaO_2。当 PaO_2≤55mmHg 或 SaO_2≤88%时需吸氧史 SaO_2≥90%，对于 PaO_2 56～59mmHg 或 SaO_2≤89%患者，如有肺动脉高压和肺源性心脏病表现者也应给与氧疗。对于运动或休息时有氧和不足者也应选择性给予氧疗。

肺移植　对于严重 COPD 患者，FEV_1≤25%预测值，经过最大治疗仍无改善着，特别是合并肺动脉高压和肺源性心脏病表现者，应考虑给予肺移植。

肺减容术　肺减容术对于高度选择的上叶肺气肿患者可以缓解症状、降低死亡率，术后康复治疗可能获得很好的效果。

中度恶化

这将给予支气管扩张剂、抗生素及全身糖皮质激素治疗。短效 β-受体激动剂如沙丁胺醇可应用压力定量气雾剂(MDI)给药 1～2 小时。抗胆碱药吸入如异丙托溴胺至多 4～6 小时给药一次，然而，痰量增加及有典型性改变时，应给予抗生素治疗。甲氧苄氨嘧啶、磺胺甲基异噁唑、多西霉素、羟氨苄青霉素都可供选择。目前还缺乏病情恶化的门诊病人全身糖皮质激素治疗有效的证据。通常的治疗方案是泼尼松龙 20～40mg 应用 7～10 天。

急性呼吸衰竭

诊断依据为 PaO_2 比基础值降低 10-15mmHg，或者 $PaCO_2$ 增加伴 pH≤7.30。

治疗

诱发因素应当被考虑，特别是左心功能不全。临床心力衰竭表现很难鉴定，因此，当有外周组织水肿，利尿剂试验性治疗是合适的。

支气管扩张剂 短效β-受体激动剂吸入治疗（如沙丁胺醇q1～2h；必要时可增加到20分钟一次）。因为发病时吸收量无法预测，应根据药物副作用判断增量。增加抗胆碱药可能有益（异丙托溴胺q4～6h）。

糖皮质激素 已有证据表明，全身类固醇应用能够迅速缓解症状、减少复发及其后6月的恶化。增加剂量并不增效，但是30～40mg的泼尼松龙/天（或静脉内的相同剂量）是基础，疗程为10～14天。

氧疗 给氧应保证 $SaO_2 \geq 90\%$，给氧方式包括鼻导管1～2L/min，或24%面罩给氧。

通气治疗 多项研究显示无创面罩通气治疗在呼吸衰竭急性恶化期能够增加呼气量（$PaCO_2 > 45mmHg$）。有呼吸困难的患者（呼吸频率>30次/分）应该给予面罩治疗。有效者30～60分后呼吸频率将至<25次/分。当低氧血症进展、难治性肺动脉高压、或转变有精神症状应给予气管插管。

134 肺炎和肺脓肿

定义

肺炎是指肺泡、终末气道和肺间质的炎症。

大叶性肺炎：累及整个肺叶。

支气管肺炎：一个或多个肺叶的斑片状实变，以支气管或细支气管为中心，多发生于肺下叶或背侧。

间质性肺炎：肺间质的炎症，包括肺泡壁、围绕支气管血管的结缔组织。

粟粒性肺炎：由血行播散引起的多发散在的肺部病变。

感染途径

最常见的途径是吸入含定植的病原微生物（如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌）的口咽分泌物。

大量误吸，发生于影响吞咽的中枢神经系统疾病患者（如中风或癫痫发作），意识不清者（如酗酒和吸毒者），麻醉或气管插管过程中。病原体包括厌氧菌和G-杆菌。

飞沫传播(如结核分枝杆菌,军团菌)。

血行感染(如金黄色葡萄球菌引起的感染性心内膜炎播散于肺部)。

邻近感染部位蔓延。

社区获得性肺炎(CAP)

流行病学和病原学 美国每年至少有 400 万成年人患 CAP。肺炎在有严重基础疾病患者更容易发生,因其吞噬细胞及纤毛功能受损、解剖异常(如支气管扩张症)。在鉴别肺炎的病因时,应该考虑到很多影响病原体类型的因素:酒精中毒、哮喘、无脾、免疫抑制、年龄>70 岁、旅游史、宠物接触史、患者接触史、职业、年龄、出牙及拔牙、季节、地理位置、吸烟史及 HIV 感染。大多数肺炎是由一些常见的呼吸道病原体引起,包括肺炎链(球)菌(至少 50%的患者需要住院治疗),流感嗜血杆菌,金黄色葡萄球菌,支原体,衣原体,卡他莫拉菌,军团杆菌属,需氧 G-杆菌,流感病毒,腺病毒,和呼吸道合胞病毒。

临床特征

最典型症状:发热,咳嗽(伴或不伴脓痰),胸痛,发冷或寒战,呼吸困难。

常见症状:头痛,恶心,呕吐,腹泻,乏力,意识模糊。

体格检查:呼吸急促,叩诊呈浊音,触觉语颤及语音传导增强,羊鸣音,胸耳语音,捻发音和胸膜摩擦音。对于不伴有基础肺疾病的患者,呼吸频率>30/分是重症肺炎的重要表现。

铜绿假单胞菌引起的肺炎死亡率最高(>50%),其次是克雷白(氏)杆菌属,大肠埃希杆菌,金葡菌,肺炎球菌 3 型,及 A 型链球菌。

并发症

• 40%的肺炎并发胸膜(腔)积液,侧卧位胸部 X 线片胸水量大于 1cm,则应该取样。如果胸水 pH<7,糖<2.2mmol/L,乳酸脱氢酶>1000U,革兰染色或培养阳性,应行胸腔引流术并给胸腔内注入溶解剂。也可能需要行开胸术及胸膜剥脱术。

• 肺脓肿是指局限的肺实质破坏,胸片上表现为含气液平面的空腔。多数的肺脓肿是由误吸引起。病原菌为需氧及厌氧菌。通常无痛,伴有体重减轻、乏力、盗汗、发热、进行性咳嗽。厌氧菌引起的肺脓肿伴有恶臭痰,肺脓肿引流到气管常伴有大量的脓痰。治疗时间长,6~8 周。单纯药物治疗对 90%的患者有效。

注意事项

• 疗程较长的 CAP:金黄色葡萄球菌,需氧 G-杆菌,肺炎链球菌,结核杆菌是常见的病原菌。

• 重症 CAP 是指需入住 ICU 的 CAP,最常见的病原菌,排列如下:包括肺炎链球菌,金黄色葡萄球菌,病毒,G-杆菌,军团杆菌属,肺炎支原体,肺囊虫,流感嗜血杆菌。

• 误吸引起的肺炎多发生在上叶后段和下叶背段,吸入胃内容物引起的化学性肺炎可以非常严重,口咽部的细菌吸入引起细菌性肺炎,老年人吸入性肺炎常见致病菌为肠杆菌科,金黄色葡萄球菌,肺炎链(球)杆菌属,流感嗜血杆菌。

诊断

影像学检查　通常胸片对于诊断就够了,但是,一些病人需要进行胸部 CT 检查。一些表现提示某些病原菌感染(如,空洞形成提示结核杆菌,肺膨出提示金黄色葡萄球菌)

血培养　应在抗生素应用之前进行,大约 6%～20%的病例呈阳性,最常见的是肺炎链球菌(～60%),金黄色葡萄球菌,肠球菌

痰检　每个高倍视野下 WBC 细胞>25 个并且<10 个鳞状上皮细胞为合格标本,常用革兰染色来判断病原菌,其他染色方法也用于诊断,(如快速抗酸染色检测结核杆菌,特殊染色检测真菌,单克隆抗体染色检测肺囊虫)

尿检　尿抗原试验对于肺炎链球菌和Ⅰ型嗜肺军团菌有帮助。

血清学检查　检测 IgM 或抗体滴度升高四倍以上有助于诊断某些病原体(如,肺炎支原体、肺炎衣原体、鹦鹉热衣原体、军团杆菌属、立克次体、腺病毒、副流感病毒、流感病毒 A)

℞ 治疗

医疗机构　通常老年性肺炎(特别是住在疗养院的老人)需要住院治疗,有以下任一症状的成年人也应住院治疗:呼吸频率>28 次/分,收缩压<90mmHg 或较基础值下降 30mmHg 以上,神志改变,低氧血症,不稳定的潜在疾病,多个肺叶肺炎,或侧卧位胸部 X 线片胸水量大于 1cm,胸水检查为复杂性胸腔积液。如果患者未住院,医生应该在 48 小时内打电话了解患者的临床状况和治疗反应。

抗生素治疗　见表 134-1。一项对于年龄>65 岁的患者回顾性研究发现,相对于单用氟喹诺酮,应用大环内脂类联合 2 代头孢菌素或非假单孢菌属 3 代头孢菌素能够降低病死率。加用氨基糖苷类增加病死率,其他降低病死率的方式包括,入急救室 8 小时内给予抗生素治疗,应用 2 种或 2 种以上针对肺炎球菌肺炎的药物,当白细胞计数接近正常,间隔 16 小时以上 2 次体温正常,临床明显好转,静脉抗生素就可以改为口服用药。

表 134-1　社区获得性肺炎的初期实验性抗生素治疗

治疗机构:患者情况	治疗措施[a]
门诊病人:没有心肺疾患,没有感染 DRSP 的危险因素[b]	大环内酯(如:克拉霉素 500mg 每日两次 PO,10d;或阿奇霉素 500mg 每日一次 PO,1d,然后 250mg/d,4d)或多西环素 100mg,bid,PO,10d
门诊病人:有心肺疾患和/或(1)有感染 DRSP 危险因素或(2)社区 DRSP 发病率高	对肺炎链球菌作用较强的喹诺酮类如左氧氟沙星 500mg/d,PO(或肌酐清除率<50ml/min,250mg/d,PO,莫西沙星 400mg/d,PO 或加替沙星 400mg/d,PO 或 β-内酰胺类(头孢泊肟 200mg,bid,头孢呋辛酯 750mg,tid,或阿莫西林 1000mg,tid,PO;阿莫西林/克拉维酸 875/175mg,tid)联合大环内酯或多西环素或泰利霉素 800mg,q24h,10 天
住院病房	头孢呋辛 750mg,q8h,IV 或头孢曲松 1g/d,IV 或头孢噻肟钠 2g q6h,IV 或氨苄西林/舒巴坦 1.5～3g,q6h,IV 联合阿奇霉素 1g/d,IV,随后 500mg/d,IV 或对肺炎链球菌活性较强的喹诺酮类(见上)[c]
重病监护病房:没有感染铜绿假单胞菌的危险因素	阿奇霉素 1g,IV 第一天,然后 500mg,IV,24h 联合头孢曲松 1g,q12h,IV 或头孢噻肟钠 2g,q6h,IV 或喹诺酮 IV
重病监护病房:有感染铜绿假单胞菌的危险因素[b]	亚胺培南(或美罗培南)500mg q6h,IV 或哌拉西林/他唑巴坦 3.375g,q6h,IV 联合环丙沙星 750mg,q8h,IV
养老院[d]	阿莫西林/克拉维酸 875/125mg,tid,PO 联合大环内酯类口服(见上)或对肺炎链球菌活性较强的喹诺酮类口服(见上)或头孢曲松 500～1000mg/d,IM 或头孢噻肟钠 500mg,IM,q12h 联合大环内酯类(见上)
吸入性肺炎(可能由于胃酸或其他刺激物引起)	观察 24 小时,如果症状持续,按以下方法给予抗生素治疗

续表

治疗机构:患者情况	治疗措施[a]
吸入性肺炎:口腔卫生差或脓臭痰,酗酒(疑厌氧菌感染)	甲硝唑 500mg,q12h,PO[e] 或哌拉西林/他唑巴坦 3.375g,q6h,IV 或亚胺培南 500mg,q6h,IV 联合以下任意一种:左氧氟沙星 500mg/d,IV 或 PO,莫西沙星 400mg/d,PO,加替沙星 400mg/d,IV 或 PO,头孢曲松或头孢噻肟钠
吸入性肺炎:社区获得性	左氧氟沙星,莫西沙星,加替沙星,头孢曲松或头孢噻肟钠(见上)
并发脑膜炎(疑肺炎球菌感染)	万古霉素 1g,q12h,IV 联合头孢曲松 2g,q12h,IV

[a] CAP 的最适疗程尚不清楚,除阿奇霉素(其半衰期较长)外,一般推荐 7~10 天。由军团菌、绿脓杆菌、肠杆菌属引起的肺炎治疗疗程较长(一般 21 天)

[b] 危险因素:(1)耐青霉素肺炎链球菌:近期曾应用(3 月以内)β-内酰胺类抗生素,酗酒,年龄小于 5 岁或大于 65 岁,(在有些地区)住养老院者;(2)耐大环内酯肺炎链球菌:小于 5 岁或院内感染;(3)耐喹诺酮肺炎链球菌:高龄、住疗养院者、慢性阻塞性肺疾病、最近 3 月应用过喹诺酮类药物(特别是慢性阻塞性肺疾病患者应用环丙沙星),多次住院、β 内酰胺类抗生素应用者;(4)绿脓杆菌:支气管扩张,营养不良,每天应用泼尼松龙>10mg,以前未诊断的 HIV 感染,一月内广谱抗生素应用>7 天

[c] 一些学者建议如果选择喹诺酮作为经验治疗应该加用 β 内酰胺类抗生素直到证明无耐喹诺酮肺炎链球菌感染

[d] 疗养院患者转至医院治疗,建议选择适当的医院或重病监护病房治疗

[e] 可应用克林霉素,但是,它增加了难辨梭状芽胞杆菌引起腹泻几率,推荐应用甲硝唑

医院获得性肺炎(HAP)

HAP 是指入院 48 小时后发生的肺炎,美国每年大约有 300 000 HAP 患者。HAP 常发生在行机械通气的 ICU 病人,是所有院内感染中发病率和病死率最高的,住院时间平均延长 7~9 天,每年多耗费 20 亿美元。粗略估计死亡率为 30%~70%,是所有菌血性肺炎,高危险性致病菌肺炎(如铜绿假单胞菌属)而且是在 ICU 患者中感染,死亡率最高的。HAP 定义是指新近出现或胸片进行性发展,包括下列症状中的至少 2 项:体温>37.8℃,白细胞>10.000/μL,脓痰,呼吸困难,低氧血症,胸痛。常需行支气管镜检查以明确病原菌。抗生素治疗见表 134-2,进一步讨论见 92 章。

表 134-2 对于医院获得性肺炎初期经验性抗菌素治疗

治疗机构:患者情况	危险因素/常见病原体	治疗措施[a]
住院患者:轻症 HAP,无感染特殊病原体的危险因素		2 代头孢菌素(头孢呋辛 750mg)或非假单孢菌属 3 代头孢菌素(头孢曲松 1g/d,IV)或 β 内酰胺类/β 内酰胺联合 β 内酰胺酶抑制剂(哌拉西林/他唑巴坦,3.375g,q6h,IV) 青霉素过敏者:呼吸喹诺酮(左氧氟沙星 500mg/d,IV,莫西沙星 400mg/d,IV,加替沙星 400mg/d,IV)或氯林肯霉素联合氨曲南
住院患者:轻-中 HAP,有特殊病原体感染的危险因素		常见病原的治疗(革兰阴性肠杆菌金黄色葡萄球菌,肺炎球菌,流感嗜血杆菌)用头孢呋辛,头孢曲松,或哌拉西林/他唑巴坦(见上)联合与危险因素相关病原体的治疗(见下)
	有吸入史,近期腹部手术/厌氧菌	标准治疗(见上)联合氯林肯霉素 450～900mg,q8h,IV 或 β 内酰胺类/β 内酰胺联合 β 内酰胺酶抑制剂(哌拉西林/他唑巴坦 3.375g,q6h,IV)
	昏迷,头部创伤,糖尿病,肾衰竭,金黄色葡萄球菌,有 MRSA 感染危险因素	标准治疗(见上)联合万古霉素 1g,q12h,IV
	大量应用糖皮质激素/军团杆菌属	标准治疗(见上)联合大环内酯(阿奇霉素 500mg/d,IV)或呼吸喹诺酮(见上)

续表

治疗机构:患者情况	危险因素/常见病原体	治疗措施[a]
重病监护病房;重症HAP,早期发作,没有特别危险因素	—	2代头孢菌素,非假单孢菌属3代头孢菌素,或β内酰胺/β内酰胺酶抑制剂(见上) 青霉素过敏:呼吸喹诺酮(见上)
重病监护病房重症HAP,晚期发作,或有特别危险因素		常见病菌治疗(革兰阴性肠杆菌,金黄色葡萄球菌,肺炎球菌,流感嗜血杆菌)应用头孢呋辛,头孢曲松,或哌拉西林/他唑巴坦(见上)联合危险因素相关病原体治疗(见上)
	营养不良,肺结构病,激素治疗/铜绿假单胞菌;神经外科,头部损伤,ARDS,误吸/不动杆菌属	标准治疗(见上)联合氨基糖苷或环丙沙星500mg,q12h,IV联合以下任意一种:抗假单胞细菌青霉素类(哌拉西林4g,q6h,IV或哌拉西林/他唑巴坦4.5g,q6h,IV)或头孢吡肟1～2g,q12h,IV或亚胺培南(或美罗培南)500mg,q8h,IV
	以前抗菌治疗(特别是喹诺酮类或大环内酯类)曾经住院,肠内营养,MRSA	标准治疗(见上)联合万古霉素1g,q12h,IV

注:ARDS,成人呼吸窘迫综合征;MRSA,甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌

135 肺血栓栓塞

肺栓塞(PE)(见图 135-1)

自然史 直接导致的结果就是终末肺组织血流中断。呼吸系统改变包括(1)无效通气(肺通气但是没有灌流),(2)肺膨胀不全发生在PE2-24 小时之后,(3)肺泡-动脉 PaO_2 梯度增大,常伴有低氧血症。血流动力学改变包括(1)肺动脉高压(2)急性右心衰竭(3)急性心排量降低。这些发生于重要的肺血管阻塞时。肺组织梗死不常见,当存在基础心肺疾病时会发生。

症状 突发呼吸困难最常见,胸痛,咯血伴梗死,晕厥常提示大块肺组织栓塞。

体格检查 呼吸急促和心动过速常见,右室奔马律,肺动脉瓣区第二音亢进和颈静脉的 a 波提示呼吸衰竭,T>39℃不常见,低血压提示大块肺组织栓塞。

实验室检查 常规检查对诊断作用较小,D-二聚体(<500μg/ml 通过 ELISA 法)阴性可排除 PE,特别是在年轻、不卧床的病人。但是,胸片阴性不排除 PE,对于只有局部症状的患者,阻抗式容积描记仪和股容积描记法对于诊断深部静脉血栓形成(DVT)有重要价值。临床症状可疑的 PE 应给予通气灌流扫描。对于肾功能不全者,螺旋 CT 已经代替了肺扫描。相对于血管造影,现在 CT 扫描的敏感性>90%而且更容易做。血管造影仅给予临床上高度考虑 PE 但是扫描诊断阴性者(见图 135-1)。

Rx 治疗(见图 135-2)

对于大部分患者,首剂给予普通肝素 80U/kg 弹丸式注射,其后 18U/(kg・h)持续静脉输注。尽早证实肝素起效最为关键(活化 APTT 达 1.5~2.0 倍对照值),因为延迟达标会增加复发风险。DVT 患者需持续使用肝素 7~10 天,而血栓栓塞者的疗程为 10 天。对于 DVT 或症状轻微的 PE 患者,也可考虑使用低分子肝素(依诺肝素 enoxaparin,1mg/kg,q12h)替代普通肝素。大部分 PE 患者需接受至少 3 个月的口服华法林治疗。

- DVT 或急性 PE 极少适用于外科手术治疗。
- IVC 阻断(钳夹或滤器)常用于对抗凝治疗无效的复发性 PE 及不能耐受抗凝治疗者。对不能自行缓解的复发性 PE 所致的慢性肺动脉高压,手术清除陈旧性栓子可能有帮助。

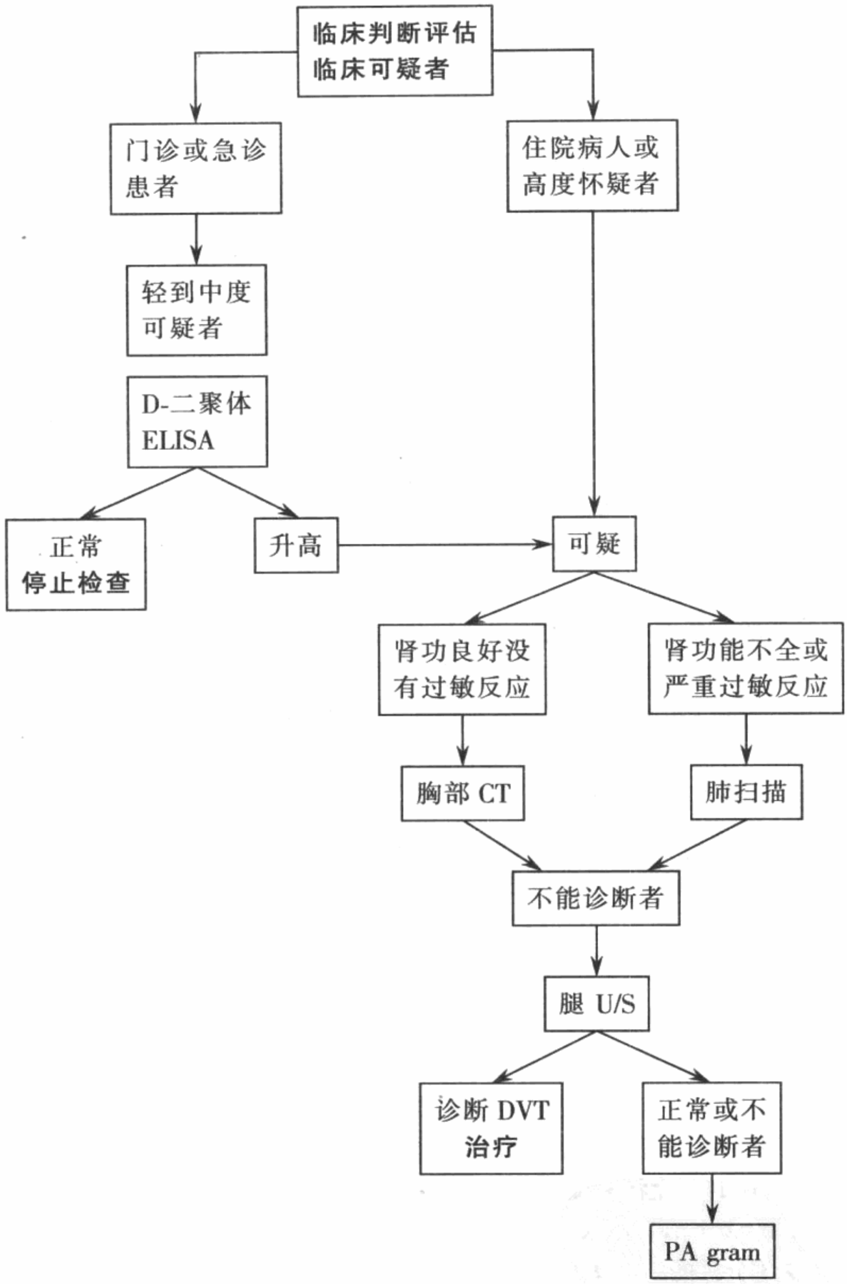


图 135-1 肺血栓的诊断策略，从整体角度诊断。ED，急诊；ELISA，酶联免疫法；CT，计算机 X 线体层摄影术；U/S，超声；DVT，深部静脉血栓形成；PA gram，肺动脉造影照片

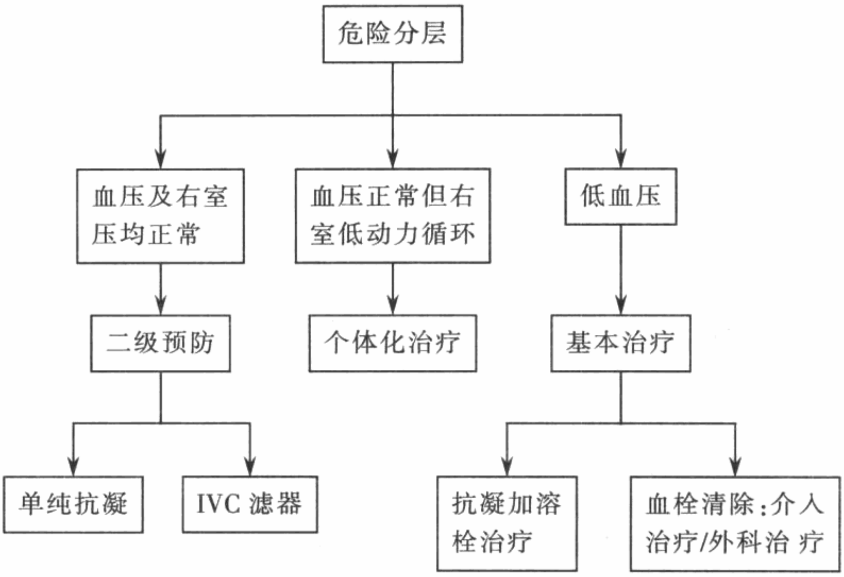


图 135-2　肺血栓栓塞的急诊处理:IVC,下腔静脉

136　间质性肺疾病(ILD)

是下呼吸道肺泡壁以炎症及紊乱病变为特点的慢性,良性及非感染性疾病;包括超过 200 种已知和未知病因的独立疾病。可被分为两大类:(1)以炎症和纤维化为突出表现的疾病;(2)以间质或血管区肉芽肿反应为突出表现的疾病(表 136-1)。

原始评估　*病史*　大部分患者因为呼吸困难或咳嗽而来就医。急性的表现表明是变态反应(药物,真菌,寄生虫),急性特发性间质性肺炎,嗜酸细胞性肺炎或者过敏性肺泡炎。那些患有朗格汉斯组织细胞增生症,脱屑型间质性肺炎,Goodpasture 综合征,以及呼吸性细支气管炎的患者几乎都是持续或曾经的吸烟者。详细的询问职业史很有必要。家族聚集可以来分辨结节性硬化症和神经纤维瘤病,而结节病和家族性肺纤维化有家族聚集。很多特发性肺纤维化的患者都大于 50 岁。

查体　通常表现为呼吸困难和吸气末的湿啰音。

胸部影像　X 线最常见的表现是两肺底的网状阴影。结节病,矽肺,肺朗格汉斯组织细胞增生症,外源性过敏性肺泡炎,或者淋巴管癌扩散的患者胸部 X 线呈弥漫性病变而症状不典型。出现蜂窝样改变预后较差。高分辨 CT 可以有效地避免行组织学检查(结节病,外源性过敏性肺泡炎,淋巴管癌,石棉肺,肺朗格汉斯组织细胞增生症)。

表 136-1 肺泡及间质性炎性肺疾病的主要分类

肺部表现:肺泡炎,间质性炎症和纤维化	
已明病因	
石棉	放射线
烟尘,有害气体	吸入性肺炎
药物(抗生素,胺碘酮,金)和化疗药	急性呼吸窘迫综合征后遗症
未明病因	
特发性间质性肺炎	Goodpasture 综合征,特发行肺含铁血黄素沉着症,孤立性肺毛细血管炎
特发性肺纤维化(普通型间质性肺炎)	肺泡蛋白沉积症
脱屑型间质性肺炎	淋巴细胞浸润症(结缔组织相关性淋巴样间质性肺炎)
呼吸性细支气管炎相关性间质性肺病	嗜酸细胞性肺炎
急性间质性肺炎(弥漫性肺泡损害)	淋巴管平滑肌瘤病
隐原性机化性肺炎(闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎)	淀粉样变
普通型间质性肺炎	遗传性疾病
结缔组织病	结节性硬化症,神经纤维瘤,Niemann-Pick 病,Gaucher 病,Hermansky-Pudlak 综合征
系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎,强直性脊柱炎,系统性硬化症。干燥综合征,多发性肌炎和皮肌炎	胃肠及肝脏疾病(Crohn 病,原发性胆管硬化症,慢性活动性肝炎,溃疡性结肠炎)
肺泡出血综合征	移植物抗宿主反应(骨髓移植;实质脏器移植)
肺部表现:肉芽肿	
已明病因	
外源性过敏性肺泡炎(有几粉尘)	无机粉尘:铍肺
未明原因	
结节病	韦格肉芽肿,Churg-Strauss 综合征
朗格汉斯细胞肉芽肿病(肺的嗜酸细胞肉芽肿)	支气管中心性肉芽肿
肉芽肿性血管炎	类淋巴瘤样肉芽肿

组织学和细胞学检查 临床表现与病因常常没有关联，因此组织学检查就很必需。除了结节病可以通过气管镜活检诊断，大部分浸润性疾病需要开胸肺活检来诊断，除非因蜂窝肺或有其他证据表明为晚期肺疾病而有禁忌。

个别的 IDLS

特发性肺纤维化/普通型间质性肺炎 病史 平均发病年龄 50 岁；有些人有家族性。首发症状为呼吸困难，活动耐力差，和干咳。呼吸困难和咳嗽通常有伴发症状(疲乏，厌食，体重减轻)。三分之一的患者症状出现在呼吸道病毒感染后。通常病人都有吸烟史。

查体 双下背部可闻及吸气末湿啰音。病程晚期可出现杵状指及肺动脉高压体征。

实验室检查 血沉增快。低氧血症常见，但红细胞增多症少见。循环免疫复合物及血浆免疫球蛋白水平可能会增高。

影像学表现 胸部 X 线表现为斑片状，外周为主的网状及结节状阴影，以下肺野为著。有 14%经活检证实的病例胸片是正常的。当胸片正常时高分辨 CT 可显示出异常，如伴有支气管扩张牵拉及蜂窝样改变的磨玻璃样变化。

肺功能检查 典型表现为限制性通气功能障碍(130 章)伴肺总量减少。弥散功能降低；轻度低氧血症，活动后加重。

组织学检查 通常需要手术活检。普通型间质性肺炎需要活检证实。表现多样，可以是正常肺，间质炎症，纤维化，及蜂窝样改变。

预后 诊断后五年生存率为 30%～50%。虽然糖皮质激素〔泼尼松龙 0.5～1.0mg/(kg·d)〕可以改善症状，但没有有力证据表明任何治疗能改变结果。如果治疗 4～12 周后有反应，则激素要开始减量。如果应用泼尼松龙病情恶化，则通常需要加用第二种药物(环磷酰胺，硫唑嘌呤)。

脱屑型间质性肺炎(DIP) 少见。仅见于 40～50 岁的吸烟者。预后较特发性肺纤维化要好(十年生存率 70%左右)。治疗为戒烟及糖皮质激素。

胶原血管病变相关性弥漫性间质性肺疾病 病变随胶原血管病变发展而发展，通常病情较轻但有时也为致死性。

类风湿性关节炎(RA) 50%患类风湿性关节炎的患者有肺功能的异常，25%有胸部 X 线片的异常表现。很少有症状。男性较女性常见。

进展性系统硬化症 纤维化伴少许炎症；预后差。需同肺血管疾病相鉴别。

系统性红斑狼疮 并发症不常见。如果出现,则通常为急性,炎性斑片样病变。

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(肺的嗜酸细胞肉芽肿,或组织细胞增生症 X) 为树突状细胞系统病变,包含 Letterer-Siwe 和 Hand-Schuller-Christian 病。发病年龄为 20~40 岁;90%为现在或曾经的吸烟者。常并发气胸。无有效治疗方法。

慢性嗜酸细胞性肺炎 绝大部分为女性;通常有慢性哮喘史。症状包括体重减轻,发热,寒战,疲乏,呼吸困难。胸片示中心透亮的"肺水肿反转征"。对糖皮质激素十分敏感。

特发性肺含铁血红素沉着症 反复的肺出血;可威胁生命。与肾脏病无关。

Goodpasture 综合征 反复的肺出血,贫血,以及肾衰。常见于吸烟或已戒烟的成年男性。循环中有抗基底膜抗体。血浆置换有效。

遗传性病变 可能与结节性硬化症,神经纤维瘤病,Gaucher 病,Hermanski-Pudlaki 综合征,和 Niemann-Pick 病相关。

Rx 治疗

最重要的是去除病因。

除了尘肺需脱离暴露的危险环境否则无法治疗,对 ILD 的治疗就是直接抑制炎症反应,通常应用糖皮质激素。

诊断后,通常给患者应用口服泼尼松龙,1mg/(kg·d),持续 8~12 周。以症状和肺功能检查来评价反应。

对特发性肺纤维化和其他一些病变,可考虑用泼尼松龙 0.25mg/(kg·d),加用环磷酰胺 1.0mg/(kg·d)行免疫抑制治疗。

戒烟,吸氧(当 PaO_2<55mmHg 时),纠正右心衰和支气管痉挛都有助于改善症状。

137 胸膜,纵隔和膈肌疾病

胸膜疾病

胸膜炎 胸膜的炎症可以由肺炎,结核,肺梗死和新生物引起。有胸膜炎的疼痛而没有查体和 X 线表现表明为流行性胸膜痛(肋间肌的病毒感染);咯血及胸片上肺实质受累表示为感染或梗死。没有实质性病变的胸腔积液表示为继发性结核,膈下脓肿,间皮瘤,结缔组织病,或

胸膜腔原发性细菌感染。

胸腔积液 可以与胸膜炎有或没有关系。通常情况下，有胸膜疾病的胸液类似于血浆(渗出液)；胸膜正常的胸液为血浆的超滤液(漏出液)。

渗出液至少符合以下一项标准：胸液中的蛋白含量/血浆中的蛋白含量＞0.5，胸液中 LDH 含量大于正常血清 LDH 最高值的 2/3，或者胸液/血浆 LDH 实际比率＞0.6。

在美国漏出性胸腔积液最主要的原因为左心衰，肺栓塞，和肝硬化。渗出性胸腔积液最主要的原因为细菌感染，恶性肿瘤，病毒感染，和肺梗死。脓胸的 pH＜7.2，WBCs↑(＞1000/ml)，以及葡萄糖↓。如果考虑为肿瘤或结核，可行闭式胸膜活检或开胸活检(表 137-1 和 137-2；以及图 137-1)。尽管全部检查，仍有 25％的患者找不到胸腔积液的原因。

继发性结核性积液 积液为淋巴细胞为主性的渗出液；涂片很少能找到抗酸杆菌，胸液培养阳性率＜20％；在疾病的早期结核菌素试验可以为阴性；诊断要靠闭式胸腔镜活检。

癌性积液 通常为肺癌、乳腺癌或淋巴瘤。积液为渗出液；细胞学和胸膜活检的确诊率为 60％；处理上可能要用四环素或滑石粉来形成胸膜硬化(表 137-2)。

类风湿性关节炎 渗出性积液可能出现在关节症状之前；糖和 pH 很低；通常为男性。

胰腺炎 典型的病例为左侧积液；有 15％的患者有胰腺炎；胸腔积液淀粉酶增高但淀粉酶增高也可以出现在新生物、感染和食管破裂所致的积液。

嗜酸细胞性积液 定义为嗜酸性粒细胞＞10％；非特异性的发现也可出现在病毒、细菌、外伤性和胰腺炎所致的积液以及可能继发于先前的胸腔穿刺。

血胸 通常继发于钝器或穿透伤。有凝血功能障碍的患者在外伤或胸膜的侵入性操作后也可能出现血胸。应适当引流胸水以避免胸腔纤维化和陷闭肺。

类肺炎性积液/脓胸 复杂的类肺炎性积液指需用胸膜腔置管引流才能消退的积液。脓胸是指革兰阳性菌感染后产生的脓液在胸膜腔积聚。

以下情况是类肺炎性积液的胸腔置管指征(重要性依次下降)：(1)现有的脓液量大；(2)胸水革兰染色可见病原菌；(3)胸水中糖含量＜3.3mmol/L(＜60mg/dl)；(4)胸水 pH＜7.20 和比动脉 pH 值少 0.15 个单位，或者(5)有分隔包裹的胸水。

表137-1 胸腔积液的鉴别诊断

漏出液

1. 充血性心力衰竭
2. 肝硬化
3. 肺栓塞
4. 肾病综合征
5. 腹膜透析
6. 上腔静脉阻塞
7. 粘液性水肿
8. 尿液胸

渗出液

1. 新生物性疾病
   a. 转移性疾病
   b. 间皮瘤
2. 感染性疾病
   a. 细菌感染
   b. 结核
   c. 真菌感染
   d. 病毒感染
   e. 寄生虫感染
3. 肺栓塞
4. 胃肠疾病
   a. 食管穿孔
   b. 胰腺疾病
   c. 腹腔内脓肿
   d. 膈疝
   e. 腹部手术后
   f. 内镜下静脉曲张硬化疗法
   g. 肝移植后
5. 胶原血管疾病
   a. 类风湿性疾病
   b. 系统性红斑狼疮
   c. 药物性狼疮
   d. 成免疫细胞淋巴结病
   e. Sjögrens 综合征
   f. 韦格肉芽肿
   g. Churg-Strauss 综合征
6. 冠状动脉分流术后
7. 石棉暴露
8. 结节病
9. 尿毒症
10. Meig 综合征
11. 黄甲综合征
12. 药物源性胸膜疾病
    a. 呋喃妥因
    b. 丹曲林
    c. 美西麦角
    d. 溴麦角环肽
    e. 甲基苄肼
    f. 胺碘酮
13. 陷闭肺
14. 放射线治疗
15. 心肌损伤后综合征
16. 血胸
17. 医源性损伤
18. 卵巢过度刺激综合征
19. 心包疾病
20. 乳糜胸

表 137-2　胸腔积液的特殊检查

	漏出液	渗出液
红细胞	＜10 000/ml	＞10 000/ml 表明为新生物，梗死，创伤 ＞10 000 到＜100 000 是未定的
白细胞	＜100/ml	通常＞1000/ml
白细胞分类	通常淋巴细胞或单核细胞＞50％	淋巴细胞＞50％(结核，新生物) 多型核细胞＞50％(急性炎症)
pH	＞7.3	＞7.3(炎症)
葡萄糖	与血液一样(±)	降低(感染) 极度降低(类风湿性关节炎，偶尔为新生物)
淀粉酶		＞500 单位/ml(胰腺炎；偶尔为新生物，感染)
特殊的蛋白		补体组成中 C3，C4 降低(SLE，类风湿性关节炎) 类风湿因子 抗核因子

如果闭式胸腔引流不能将积液引流完全，可向胸腔内注入 250 000 单位的链激酶。如果积液还是顽固，是开胸引流的指针，通常通过视频示波器完成。

气胸　自发性气胸通常出现 20～40 岁之间；引起突发，尖锐的胸痛和呼吸困难。治疗取决于大小——若较小可观察；若较大，则必须要胸腔置管闭式引流。50％会复发，开胸术或胸膜腔造口术要损伤胸膜以便表面粘连(胸膜固定术)。

并发症包括血胸，继发于张力性气胸的心血管受累和支气管胸膜瘘。很多间质性和阻塞性的肺疾病都会导致气胸。

纵隔疾病

纵隔炎　通常为感染。感染的途径包括食管穿孔或者气管破裂(外伤，仪器操作，肿瘤侵蚀)。影像表现为纵隔增宽，纵隔积气，气或液气胸。治疗上通常用手术引流或抗生素。

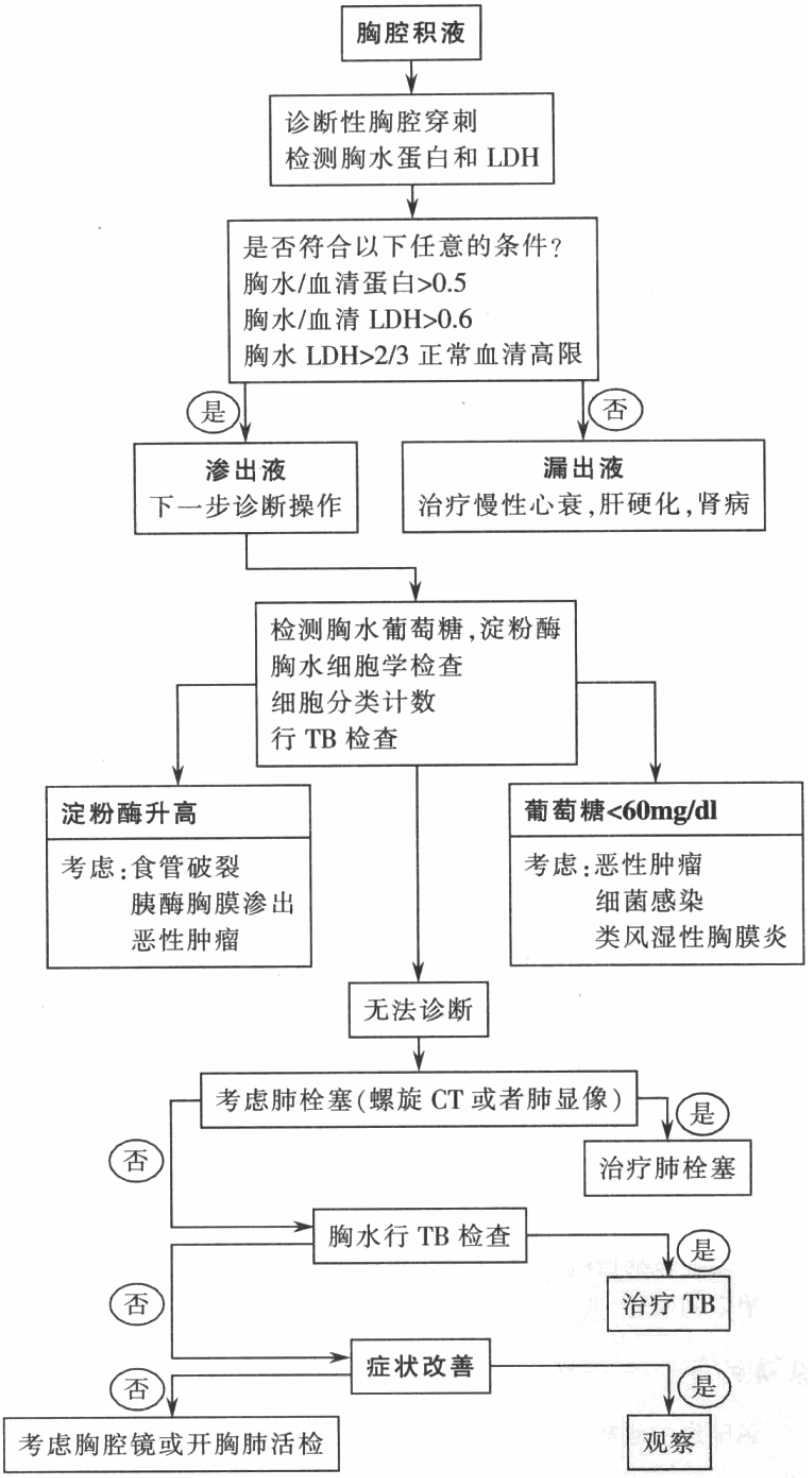


图 137-1 胸腔积液诊断流程图。特殊试验检查在表 137-2 归纳

肿瘤和囊肿　成人最常见的纵隔肿物为纵隔癌和淋巴瘤。结节病，传染性单核细胞增多症，和艾滋病可以导致纵隔淋巴结病。神经源性肿瘤，畸胎瘤，胸腺瘤，和支气管原性囊肿占纵隔肿物的 2/3。可以用胸片，CT 来评定，诊断不清时，可以行纵隔镜及活检。

表 137-3　不同纵隔分区肿块的性质

上部	前及中部	后部
淋巴瘤	淋巴瘤	神经原性肿瘤
胸腺瘤	转移癌	淋巴瘤
胸骨后甲状腺	畸胎瘤	疝（博赫达勒克孔）
纵隔癌	支气管原性囊肿	动脉瘤
转移癌	动脉瘤	
甲状旁腺肿瘤	心包囊肿	
Zenker 憩室		
主动脉瘤		

神经源性肿瘤　最常见的原发于纵隔的新生物；大部分为良性；胸痛不明确，有咳嗽。

畸胎瘤　前纵隔；10%～20%可以转化为恶性。

胸腺瘤　占原发纵隔新生物的 10%；1/4 是恶性；一半有重症肌无力。

上腔静脉阻塞综合征　上胸部和颈部静脉扩张，多血质，面部和球结膜水肿，头痛，视觉障碍，和意识状况下降；大部分为恶性疾病——75%为支气管原性癌，其他的有淋巴瘤。

膈肌病变

膈肌麻痹　*单侧麻痹*　通常情况下是由于外伤或纵隔肿瘤导致的膈神经受损，但也有一半的病例无法解释；通常无症状；胸片有表现，确诊可行透视。

双侧麻痹　可能是由于高位颈髓受损，运动神经元疾病，多发神经病，纵隔受损累及双侧膈神经，心脏手术后，呼吸困难；仰卧的患者可以见到胸腹矛盾运动。

138　通气功能障碍，包括睡眠呼吸暂停

肺泡低通气　存在于当动脉血 CO_2 分压高于正常的 37-43mmHg

时。临床上很多重要的慢性低通气综合征 CO_2 分压都在 50-80mmHg。

病因 肺泡低通气通常由于(1)代谢性的呼吸控制系统功能缺陷，(2)呼吸的神经肌肉系统功能缺陷，或者(3)通气器官功能缺陷(表138-1)。

表 138-1 慢性低通气综合征

机制	缺陷部位	病 变
呼吸中枢受损	外周和中心化学感受器	颈动脉体功能障碍，创伤
	脑干呼吸神经元	持续缺氧
		代谢性碱中毒
		延髓灰质炎，脑炎
		脑干梗死，出血，创伤
		脑干脱髓鞘，退行性变
		慢性药物摄入
		原发性肺泡低通气综合征
呼吸的神经肌肉系统缺陷	脊髓和周围神经	高位颈髓损伤
		脊髓灰质炎
		运动神经元疾病
		周围神经病
	呼吸肌	重症肌无力
		肌营养不良
		慢性肌病
通气器官损伤	胸壁	脊柱后侧凸
		纤维胸
		胸廓成形术
		肥胖-低通气
	呼吸道和肺	喉和气管狭窄
		阻塞性睡眠呼吸暂停
		囊性纤维化
		慢性阻塞性肺疾病

即使肺脏正常，由于分钟通气量减少，由呼吸中枢损伤，呼吸的神经肌肉系统功能缺陷，以及上呼吸道阻塞所致的病变仍可导致动脉血 CO_2 分压增高。

当分钟通气量正常或增加，由胸壁，下呼吸道以及肺脏所致的病变

也可导致动脉血 CO_2 增高。

动脉血 CO_2 增高会导致呼吸性酸中毒,代偿性的引起 HCO_3^- 增高和氧分压降低。

低氧血症会引起继发性红细胞增多症,肺动脉高压,右心衰,睡眠中气体交换障碍,导致晨起头痛,睡眠质量受损,疲乏,白天嗜睡,意识不清。

低通气综合征

原发于肺泡 病因未明;少见;考虑为代谢性呼吸控制系统缺陷,关键的可用于诊断的发现是不伴呼吸肌无力或通气机制损害的慢性呼吸性酸中毒。一些患者对呼吸兴奋剂和氧疗有效。

神经肌肉疾患 几种原发的神经肌肉疾患可以导致慢性低通气综合征(见表 138-1),这种低通气通常发展缓慢,但是当呼吸道负荷突然增加(例如病毒性支气管炎导致气道阻塞)可能会导致急性呼吸衰竭,以膈肌无力较为常见,伴有端坐呼吸及平卧位腹部矛盾运动,MVV 减低,最大吸气压和呼气压降低。治疗包括基础疾病的治疗,夜间机械通气(鼻面罩)或全天机械通气(气管切开)对患者有益。

肥胖-低通气 过于肥胖给呼吸系统施加了一个机械负荷。少部分肥胖患者可形成高碳酸血症,低氧血症,并最终出现红细胞增多,肺动脉高压和右心衰竭。多数患者有轻度到中度的气流阻塞,治疗包括减肥,戒烟,及药物刺激呼吸,如黄体酮,夜间面罩通气可降低夜间低氧血症及治疗并存的睡眠呼吸疾病。

睡眠呼吸暂停

按照常规,呼吸暂停定义为气流停止>10s,低通气定义为由于睡眠中觉醒气流减低或缺氧,具体夜间出现多少次可以诊断低通气尚不确定,但是多数患者至少在睡眠中出现 10~15 次/小时,对于患病率的估计有赖于诊断的标准(每小时出现次数),但是保守估计上班族患病率男性为 10%,女性为 4%。

一些病人由于睡眠中呼吸肌的神经驱动暂时丧失导致中枢性呼吸暂停,绝大多数人有上气道陷闭导致的阻塞性呼吸暂停,睡眠使上气道陷闭成为可能,酒精和镇静剂往往使病情加重。很多病人有上气道的结构性狭窄,肥胖较常见,但是很多病人体重正常。很多病人在鼻腔及上腭水平有阻塞,下颌骨畸形(下颌回缩)也是该病的易患因素。症状有打鼾,白天打瞌睡,记忆力丧失,阳痿,打瞌睡会使交通事故增加。呼吸暂停导致的夜间低氧血症会引起高血压,心律失常,及右心室肥大,睡眠呼吸暂停。如果没有导致日间低氧血症的疾病的存在,不会引起

肺动脉高压和右心衰竭。

诊断 确诊需要整夜观察病人，对阻塞性睡眠呼吸暂停的病人可以明确诊断的检查是多导睡眠仪监测，包括睡眠和呼吸监测。

Rx 治疗(见表 138-2)

治疗主要是增加上气道的直径，增加上气道张力，减少上气道陷闭压。减肥通常可以减轻疾病严重性，但通常会忽视其他治疗方法。绝大多数严重睡眠呼吸暂停的患者需要经鼻持续正压通气(经鼻 C-PAP)，下颌骨矫正装置(用于牙齿的)可以治疗轻度到中度的病人。手术(悬雍垂腭咽成形术)由于失败率高(>50%)，故通常只用于那些对其他疗法无效的病人。

表 138-2 阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive Sleep Apnea，OSA)的治疗

机　制	轻中度 OSA	中重度 OSA
上气道肌肉张力↑	避免饮酒及镇静剂的使用	
上气道口径↑	减肥	悬雍垂腭咽成形术
	避免平卧位	
上气道塌陷	改善鼻腔结构	持续气道正压通气
		气管切开

过度通气

通气增加导致 $PaCO_2$<37mmHg。原因包括：中枢神经系统的病变，代谢性酸中毒，焦虑，药物(如水杨酸)，低氧血症，低血糖，肝昏迷，及脓毒血症，过度通气也可引起某些肺部疾病，如肺间质疾病和肺水肿。

(杨岚　朱柏 译)

第10部分 肾 脏 疾 病

139 肾脏病患者接诊思路

对肾脏病的认识始于对临床发现的一些特殊的综合征：如有无氮质血症、蛋白尿、高血压、水肿、尿分析异常、电解质紊乱、尿量异常或感染(表139-1)。

急性肾衰竭(见140章)

是以肾小球滤过率快速严重的下降(血清肌酐和尿素氮升高)为特点的临床综合征，常伴有尿量的减少。细胞外液容量的增多导致水肿、高血压以及偶尔出现的充血性心力衰竭。另外高钾血症、低钠血症及酸中毒也很常见。其病因包括肾缺血；由一些药物、毒素及内源性色素导致的肾中毒；脓毒症；严重的肾血管疾病；或者一些与妊娠相关的疾病。肾前性及肾后性肾衰竭常有潜在的可逆因素。

急进性肾小球肾炎 表现为数周至数月肾功能的丢失。患者初期表现为非少尿、可能有近期流感样综合征；后期出现伴有尿毒症症状的少尿型的肾衰竭。高血压常见，肺部表现多样，包括从无症状性肺浸润到威胁生命的大咯血。典型的尿液分析结果为血尿、蛋白尿及红细胞管型。

急性肾小球肾炎(见144章) 急性起病，伴有突然出现的血尿、水肿、高血压、少尿及血尿素氮及肌酐的升高。可有轻度的肺充血存在。先驱或并存的感染或多系统疾病可能为诱因；或肾小球疾病独立存在。常表现为血尿、蛋白尿及脓尿，红细胞管型可证实诊断。在某些情况下出现血清补体水平的下降。

慢性肾衰竭(见141章)

肾功能在数月至数年持续进行性丢失，直到肾小球滤过率减少到正常的10%～15%才出现尿毒症症状。高血压可较早出现，到后期有许多表现包括食欲减退、恶心、呕吐、失眠、体重下降、乏力、感觉异常、出血、浆膜炎、贫血、酸中毒及高钾血症等。其病因包括糖尿病、严重的高血压、肾小球疾病、尿路梗阻、血管性疾病、多囊肾及间质性肾炎。慢性化的指标包括长期存在的氮质血症、贫血、高磷血症、低钙血症、肾脏缩小、通过X现线检查发现的肾性骨营养不良，以及肾活检病理发现。

表 139-1 肾脏病主要的综合征定义所需的初始临床和实验室资料

综合征	诊断重要线索	常见表现
急性或快速进展性肾衰竭	无尿、少尿，近期发生的肾小球滤过率下降	高血压、血尿、蛋白尿、脓尿、管型、水肿
急性肾炎	血尿、红细胞管型、氮质血症、少尿、水肿高血压	蛋白尿、脓尿、循环充血
慢性肾衰竭	氮质血症大于3个月、迁延的尿毒症症状及体征，肾性骨营养不良的症状及体征，双肾变小，尿沉渣中发现粗大的管型	血尿、蛋白尿、管型、少尿、多尿、夜尿多、水肿、高血压、电解质紊乱
肾病综合征	24小时蛋白尿定量大于3.5克/1.73m^2、低白蛋白血症、高脂血症、脂尿	管型、水肿
无症状性尿异常	血尿，蛋白尿(低于肾病范围)，无菌性脓尿、管型	
尿路感染	菌尿：每毫升尿液中大于10^5个菌落；尿中其他感染性致病原的记录；脓尿、白细胞管型，尿频、尿急，膀胱区触痛，胁腹部触痛	血尿、轻度氮质血症，轻度蛋白尿、发热
肾小管功能障碍	电解质紊乱，多尿、夜尿多，肾性骨营养不良的症状及体征，肾脏增大，肾小管转运功能障碍	血尿，“小管性”蛋白尿，遗尿
高血压	收缩性/舒张性高血压	蛋白尿，管型，氮质血症
肾结石	既往有排出或清除结石史，既往有X线发现结石史，肾绞痛	血尿、脓尿，尿频、尿急
尿路梗阻	氮质血症，少尿、无尿，多尿、夜尿多，尿潴留，尿流减慢，前列腺增大，肾脏增大，胁腹部触痛，排尿后膀胱区仍饱满	血尿，脓尿，遗尿、排尿困难

肾病综合征(见 144 章)

定义为伴有或不伴有水肿的大量蛋白尿(成人每天大于 3.5 克)、低白蛋白血症、高脂血症及不同程度的肾功能不全。可以是特发性的,或者是由于药物、感染、新生物、多系统或遗传性疾病引起的。其并发症包括严重的水肿、血栓及栓塞事件、感染及蛋白质营养不良。

无症状性尿异常

血尿可由于尿路任何部位的新生物、结石、感染及镰状细胞病、镇痛剂滥用等所引起。肾实质性疾病致血尿的提示点为尿中发现红细胞管型、蛋白尿或者变形红细胞尿。肉眼血尿的类型有助于定位诊断。血尿伴少量的蛋白尿可由良性复发性血尿或 IgA 肾病所引起。单纯少量的蛋白尿可由于发热、运动、充血性心力衰竭或直立所引起。肾性原因包括由糖尿病、淀粉样变或其他原因所致的肾小球疾病。脓尿可由尿路感染、间质性肾炎、肾小球肾炎或移植肾排斥所引起。无菌性脓尿常发生在下列情况下相关:包括经抗生素治疗的尿路感染、糖皮质激素治疗、急性发热疾病、环磷酰胺治疗、妊娠、移植肾排斥、泌尿生殖道创伤、前列腺炎、膀胱输尿管炎、结核及其他分枝杆菌感染,真菌感染、流感嗜血杆菌及阿米巴感染、厌氧菌感染、在合成培养基上不易生长的细菌以及 L 型细菌等。

尿路感染(见 146 章)

通常定义为每毫升尿液中大于 10^5 个菌落。每毫升尿液中细菌菌落计数在 10^2～10^5 内水平时或许提示有感染存在,但通常是由于标本收集不好,特别是混合性菌落存在时。尿路感染的成年高危人群是性活跃的女性、或存在尿路梗阻、膀胱输尿管返流、膀胱置管、神经原性膀胱(与糖尿病相关)或原发神经疾病。前列腺炎、输尿管炎及阴道炎可通过定量的尿细菌培养来鉴别。胁腹痛、恶心、呕吐、发热及寒战提示肾脏感染。尿路感染是脓毒症的常见原因,特别是在老年人及收容场所。

肾小管功能缺陷(见 145 章)

通常为遗传性,包括解剖学缺陷(多囊肾、髓质囊性病、髓质海绵肾),常通过血尿、腰痛、感染或不明原因的肾衰竭得以发现;此外肾小管转运功能紊乱可引起糖尿、氨基酸尿、结石或佝偻病。范可尼综合征是一常见的肾小管功能缺陷病,可为先天性或获得性,后者可由于药物、重金属、多发性骨髓瘤、淀粉样变或肾移植等引起。肾性尿

崩症(多尿、多饮、高钠血症、高钠性脱水)及肾小管酸中毒还有另外的病因。

高血压(见122章)

20%的美国成年人的血压大于140/90mmHg。如果血压未充分控制,它是脑血管事件、心肌梗死及充血性心力衰竭的一个重要原因,并且是肾衰竭的原因之一。高血压在出现心、脑、肾症状之前通常是无症状的。有证据显示:在25～45岁的人群中大多数高血压是原发性的。

肾结石(见148章)

可引起肾绞痛、尿路感染、血尿、排尿困难或不能解释的脓尿。常规X线检查或许发现结石。大部分结石是不能透过X射线的含钙结石,这与高尿钙、和/或草酸盐排泌、和/或低尿枸橼酸盐排泌相关。鹿角样结石是由于反复感染引起的在肾盂形成的较大、分枝样不透X线的结石。尿酸性结石可透过X线。尿液分析显示有血尿、脓尿或病理性管型。

尿路梗阻(见149章)

可引起不同的症状,取决于是急性还是慢性、双侧还是单侧、完全还是部分以及基础病。尿路梗阻是不能解释的肾衰竭的一个重要的可逆原因。上尿路梗阻可以是无症状的或出现胁腹痛、血尿和肾脏感染的症状。下尿路梗阻可出现一些膀胱症状。肾功能损害的后果包括多尿、无尿、夜尿多、酸中毒、高钾血症及高血压。体格检查时可发现胁腹部或耻骨上包块。

140 急性肾衰竭

定义

急性肾衰竭(ARF)的定义:血清肌酐浓度在短时间内增加[通常相对基础值增加50%,绝对值增加44～88μmol/L(0.5～1.0mg/dl)],发生在5%～7%的住院患者中。它与住院期间患者的发病率及死亡率的增加相关。在某些临床情况下(如:应用造影剂或大的外科手术后),急性肾衰竭可被预测;但没有特殊的药物治疗被证明在预防或逆转上述ARF是有效的。在大多数临床情况下,维持合适的肾灌注及血管内容量是重要的。

鉴别诊断

肾衰竭分为三大类(肾前性、肾实质性及肾后性)是具有重大的临床实用性的(表 140-1)。在住院患者中肾前性肾衰竭是最常见的。它常由于真性容量不足(如:腹泻、呕吐、胃肠道或其他部位的出血)或有效循环血量不足(可发生在血容量充足甚至过多时)所致。肾灌注减少发生在充血性心力衰竭(由于心排出量减少和/或强力的扩血管治疗)、肝硬化(最可能由于动静脉分流)、肾病综合征及其他严重低蛋白血症状态[血清总蛋白小于 54g/L(5.4g/dl)]以及存在肾血管疾病(因为肾动脉主干或大的血管分支水平固定性狭窄)。一些药物可减少肾灌注,尤其注意的是非甾体消炎药。血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂可减少肾小球滤过率,但往往不减少肾灌注。

肾实质性肾衰竭的病因依赖于临床背景。在住院的患者中,特别是行外科手术或在重症监护室的患者,急性肾小管坏死是最常见的诊断。过敏性间质性肾炎常常由于抗生素(如:青霉素、头孢菌素、磺胺类药物、喹诺酮类及利福平)所致,这也是肾实质性肾衰竭的病因。这些情况在门诊患者不常见,在门诊患者中肾小球肾炎及肾盂肾炎引起的肾实质疾病占有主要地位。

肾后性肾衰竭是由于尿路梗阻所致,相对于住院患者,不卧床的门诊患者更常见。男性较女性更常见,它常由输尿管或尿道梗阻引起。偶尔,结石或脱落的肾乳头可引起尿路更近端的堵塞。

特征性表现及诊断流程

所有的急性肾衰竭患者均表现为不同程度的氮质血症(血尿素氮及肌酐升高),其他的临床特点取决于肾脏病的病因。

肾前性氮质血症的患者由于存在血容量不足常出现体位性低血压、心动过速、低颈静脉压及粘膜干燥。肾前性氮质血症及充血性心力衰竭的患者可出现颈静脉怒张、第三心音奔马律及外周水肿和肺水肿。因此,体格检查在肾前性急性肾衰竭的患者诊断流程中是关键的。通常血尿素氮和肌酐的比值(BUN/Cr)增高(大于 20∶1),这在血容量不足及充血性心力衰竭患者较肝硬化患者更常见。在非肝硬化性肾前性肾衰竭患者中尿酸常与肾功能不成比例升高(由于近端肾小管重吸收增加)。尿化学检查常显示尿钠低(尿钠<10～20mmol/L,在肝肾综合征时尿钠>10mmol/L)及钠排泄分数(FE_{Na})<1(见表 140-2)。典型的尿液分析显示透明管型及少量颗粒管型而无细胞成分或细胞管型。肾脏超声检查常为正常。

表140-1　急性肾衰竭的常见病因

肾前性
容量不足
失血
胃肠道液体丢失(如:呕吐、腹泻)
过度利尿
容量超负荷伴肾灌注减低
充血性心力衰竭
低心排量伴收缩功能障碍
“高心排量”(如:贫血、甲状腺中毒症)
肝硬化
严重低蛋白血症
肾血管性疾病
药物
非甾体类消炎药、环孢霉素、二性霉素 B
其他
高钙血症、“第三间隙”(如:胰腺炎、系统性炎症反应)、肝肾综合征
肾实质性
急性肾小管坏死(ATN)
低血压或休克、长时间的肾前性氮质血症、手术后脓毒症综合征、横纹肌溶解、溶血、药物:造影剂、氨基糖甙类、顺铂
其他小管间质疾病
过敏性间质性肾炎
肾盂肾炎(双侧或孤立肾的单侧)
重金属中毒
动脉栓塞性疾病
肾小球肾炎
“快速进展型”
韦格纳肉芽肿
抗肾小球基底膜病(Goodpasture 综合征)

续表

结节性多动脉炎及其他寡免疫复合物性肾炎
免疫复合物介导
亚急性细菌性心内膜炎、系统性红斑狼疮、冷球蛋白血症（有或无丙型肝炎感染）、感染后肾小球肾炎
其他
IgA 肾病（过敏性紫癜）、先兆子痫
肾后性（尿路梗阻）
膀胱颈梗阻、膀胱结石
前列腺肥大
由于压迫引起的输尿管梗阻
盆腔或腹腔的恶性肿瘤、腹膜后纤维化
肾结石
肾乳头坏死并梗阻

表 140-2　鉴别肾前性及肾实质性氮质血症的尿液诊断指标

诊断指标	典型表现	
	肾前性氮质血症	肾实质性氮质血症
钠排泄分数（%）[a]	<1	>1
尿钠的浓度（mmol/L）	<10	>20
尿肌酐与血肌酐比值	>40	<20
尿尿素氮与血尿素氮比值	>8	<3
尿比重	>1.018	<1.015
尿渗透压（mosmol/kg・H_2O）	>500	<300
血浆尿素氮与肌酐比值	>20	$<10\sim15$
肾衰指数	<1	>1
尿沉渣	透明管型	泥沙样棕色颗粒管型

[a] 为最敏感指标。尿钠排泄分数（%）计算公式为（尿钠×血肌酐）/（血钠×尿肌酐）×100。肾衰指数的计算公式为（尿钠×血肌酐）/（尿肌酐）

肾实质性疾病引起的ARF患者有不同的主诉。肾小球肾炎常伴有高血压及轻到中度的水肿(与钠潴留及蛋白尿有关,有时伴血尿)。尿液化学检查可能无法将其与肾前性肾衰竭相区别,事实上一些肾小球肾炎患者存在肾低灌注(由于肾小球炎症及缺血)及由此产生高肾素血症导致的高血压。在这些情况下,尿沉渣检查是最有用的,红细胞、白细胞、细胞管型是肾小球肾炎的特点,红细胞管型在其他情况下很少见(即特异性高)。在一些炎症性肾炎(肾小球肾炎或间质性肾炎,详述见下面)超声检查可发现有肾实质回声增强。不像肾小球肾炎,间质性肾炎患者有高血压和蛋白尿的可能性很少,尿液分析时可发现血尿和脓尿。用瑞氏(Wright)及汉氏(Hansel)染色,过敏性间质性肾炎典型的尿沉渣表现为尿中嗜酸性细胞增多(大于10%),白细胞管型也可见到,尤其是在肾盂肾炎的病例中。

尿路梗阻导致的肾后性肾衰竭患者常没有肾前性及肾实质性肾衰竭患者病情重,而且直到出现明显的氮质血症时[BUN>54μmol/L(150mg/dl),肌酐>1060~1325μmmol/L(12~15mg/dl)]才出现症状。由于与此相关的尿浓缩功能的受损常“保护”患者不出现容量超负荷的并发症。典型的尿电解质检查显示尿 FE_{Na} 大于1%,尿沉渣显微镜检查常无特殊发现。超声检查是关键的诊断手段。90%以上的肾后性急性肾衰竭超声检查发现尿集合系统的梗阻(即肾盏、输尿管扩张),假阴性见于超急性梗阻及肿瘤包绕输尿管和/或肾脏,产生没有结构扩张的功能性尿流出梗阻。

Rx 治疗

应针对病因给予治疗。例如:由于胃肠道失液引起的肾前性肾衰竭患者应静脉给予液体扩容以迅速纠正急性肾衰竭。同样的治疗对于充血性心力衰竭引起的肾前性肾衰竭患者反会有相反的效果,对于这样的病例采用血管扩张剂和/或影响心肌收缩的药物治疗基础病极可能有益。

有较少针对肾实质性急性肾衰竭病因的治疗是安全有效的。与血管炎相关的急性肾衰竭可能对高剂量的糖皮质激素及细胞毒药物(如:环磷酰胺)有反应。在其他特定的情况下[如:Goodpasture综合征及溶血尿毒症/血栓性血小板减少性紫癜(HUS/TTP)]血浆置换或许是有用的。对于肾盂肾炎及心内膜炎相关的急性肾衰竭抗生素治疗是足够的。对于应用糖皮质激素治疗过敏性间质性肾炎尚有争议。许多医生认为如果临床上一些患者已停用致敏药物但肾功能不全仍进展,以及肾活检发现有潜在可逆病变或疾病严重时应该使用糖皮质激素。

尿路梗阻的治疗常需请泌尿外科医生会诊，治疗干预包括像留置导尿管一样简单或像放置多个输尿管支架或肾造口术一样复杂。

急性肾衰竭的透析治疗及肾功能的恢复　大多数社区和医院获得性急性肾衰竭通过时间、耐心及保守支持治疗措施就可解决。如果非肾前性急性肾衰竭持续进展则必须考虑透析。传统的透析指征：利尿剂难以控制的容量超负荷；高钾血症；其他原因不能解释的脑病；心包炎、胸膜炎和其他炎症性浆膜炎；以及严重代谢性酸中毒、危及呼吸及循环功能，这些都可能严重影响病人的恢复。因此在出现这些并发症之前就应予透析治疗。当患者的情况不能耐受应用抗生素、影响心肌收缩的药物及其他药物和/或营养的需要而输入足够液体时，也应考虑作为透析的指征。

急性肾衰竭患者透析方式的选择包括：(1)间断性血液透析(IHD)；(2)腹膜透析(PD)；(3)持续性肾脏替代治疗(CRRT，即持续性动静脉或静静脉血液透析滤过)。多数患者采用间断性血液透析治疗，传统的每周 3 次血液透析治疗是否足够还是需要更多次数的治疗目前还不清楚。少数中心依靠腹膜透析处理急性肾衰竭(危险包括与腹透管植入相关的感染及由于腹胀影响呼吸)。在一些中心，持续性肾脏替代治疗仅用于那些不能耐受间断性血液透析的患者，常常是因为低血压；其他的一些中心将持续性肾脏替代治疗作为重症监护患者的一种治疗方式选择。混合的一些血液透析技术，像缓慢低效透析(SLED)，可以在一些不熟悉持续性肾脏替代治疗技术的中心应用。

(蔡美顺　译，王梅　校)

141　慢性肾脏病(CKD)和尿毒症

流行病学

慢性肾脏病(CKD)，一般定义为长期存在的，不可逆转的肾功能损害，其病例数远多于终末期肾病(ESRD)患者的数量，现在在美国大约有≥300 000 的病人。与肾功能减低相关的因素包括疾病谱；临床及治疗效果的大不相同与 GFR 降低程度有关如降低是中度(例如，30～59ml/min/1.73m^2)，严重(15～29ml/min/1.73m^2)，或接近"终末期"(<15ml/min/1.73m^2)。通常开始透析治疗的指征是无法控制的尿毒症症状以及 GFR<10ml/min/1.73m^2。常见慢性肾脏病的常见病因概括于表 141-1。

表 141-1　慢性肾衰竭的常见病因

糖尿病肾病	返流性肾病和其他先天性肾脏病
高血压肾硬化症[a]	间质性肾炎，包括镇痛剂肾病
肾小球肾炎	HIV-相关肾病
肾血管疾病（缺血性肾病）	同种异体肾移植衰竭（“慢性排异反应”）
多囊肾	

[a]经常为排除性诊断；仅很少数患者做过肾脏活检；可为隐匿性肾炎伴有高血压

鉴别诊断

CKD鉴别诊断的第一步是确认其慢性化，那就是，证实不存在主要的急性成分。区分疾病慢性化的两个最常用的方法是病史（如果可以获得）和肾脏超声，后者用于测量肾脏大小。一般情况下，已经缩小的肾脏（<10～11.5cm，取决于身材大小）更提示慢性肾脏病。但在某些情况下，肾脏缩小仅为CKD的中度敏感指标，如有些慢性肾脏病患者的肾脏并不缩小，像糖尿病肾病、HIV-相关肾病和浸润性疾病如多发性骨髓瘤可伴随有相对较大的肾脏。肾脏活组织检查是证明慢性化的一个更可靠的方法；显著的肾小球硬化或间质纤维化的病理改变更有力的支持慢性化。高磷血症和其他代谢紊乱不是区分急或慢性疾病的可靠指标。

一旦确定为慢性，则需要依据体格检查、实验室检查数据和尿沉渣检测结果进行病因学判断。一份详尽的血液检查将有助于判定重要的合并症，如糖尿病，HIV-血清学阳性，或外周血管疾病。家族成员的血液检查对于建立常染色体显性遗传性多囊肾疾病和和遗传性肾炎（Alport 综合征）是首要的。一个职业病方面的血液检查可以揭示暴露于环境毒素或致病药物（包括非处方药制剂，如镇痛剂或中草药）。

体格检查可发现腹部包块（如多囊肾病），脉搏减弱（如动脉粥样硬化性外周血管疾病），或腹部血管杂音（如肾血管疾病）。血液检查和体检也可提供疾病严重程度的重要依据。手指缩短（由于远端指骨丛被吸收）和/或皮下结节可见于进展中的CKD和继发性甲状旁腺功能亢进。表皮脱落（尿毒症搔痒），苍白（贫血），肌肉减少（消瘦），和氮臭味都是CKD进展的征象，如同心包炎，胸膜炎，扑翼样震颤等并发症常常促进透析治疗的开始。

实验室检查　血清和尿的实验室检查能够提供有关病因学及CKD严重程度的另外有用信息。大量蛋白尿（>3.5g/d），低白蛋白血症，高胆固醇血症，和水肿提示肾病综合征（见144章）。糖尿病肾病，膜性肾病，局灶节段性肾小球硬化症，微小病变肾病，淀粉样变，和HIV-相关肾病都是主要病因。随着GFR下降蛋白尿可轻度减少，但很少达到正常水平。高钾血症和代谢性酸中毒最终可并发于所有类型的CKD，但在间质性肾病患者中更为显著。

尿毒症综合征

造成尿毒症综合征的致病毒素仍然难以检测到。血清肌酐是实验室最常用的肾功能的替代指标。肌酐清除率是通过尿中肌酐浓度除以血肌酐浓度再乘以尿流率计算出来的。它接近于 GFR 并且比单独的血清肌酐值是一个更可靠的反映肾功能的指标。当血肌酐＞530～710μmol/L(＞6-8mg/dl)或 Cr_{Cl}＜10ml/min 时,尿毒症症状进展更明显,尽管这些数值变化范围很大。

进展的尿毒症的症状包括厌食,体重下降,呼吸困难,乏力,瘙痒,睡眠和味觉紊乱,和神志模糊以及其他形式的脑病。体格检查的关键所见包括高血压,颈静脉怒张,心包和/或胸膜摩擦音,消瘦,扑翼样震颤,表皮脱落,和出现淤斑。实验室检查异常所见包括:高钾血症,高磷血症,代谢性酸中毒,低钙血症,高尿酸血症,贫血,和低白蛋白血症。多数的这些异常通过透析或肾移植得以缓解(见 142,143 章)。

Rx 治疗

各种原因的 CKD 都可并发高血压,而有效的控制血压可以减低卒中危险及延缓 CKD 进展(见下文)。容量超负荷是许多病人高血压的重要原因,常需频繁使用强利尿剂。通过应用重组人促红细胞生成素能够纠正贫血;皮下注射 2000～6000 单位,每周一次到两次能够使大多数病人的 Hb 浓度升高趋近于正常范围。

高磷血症能够通过谨慎地限制饮食磷的摄入和餐后应用磷结合剂,包括钙盐(碳酸钙或醋酸钙)或肠道不吸收的制剂(如斯维拉姆)而得以控制。高钾血症应通过限制膳食中钾的摄入来控制。尽管多次复查血钾＞6mmol/L 时应考虑透析,但聚苯乙烯磺酸钠(Kayexalate)能够用于顽固性高血钾病例。如果保守治疗无效,应考虑透析治疗。以下情况亦建议开始透析:如出现严重的厌食,体重下降,和/或低白蛋白血症,正如研究已证明的:营养不良的透析患者预后非常差。

延缓慢性肾脏病的进展　前瞻性的临床试验已探讨了控制血压和限制膳食蛋白质量在肾衰竭进展过程中的作用。控制高血压是有益的,尽管 ACE 抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂(ARBs)可能源于对肾内血流动力学的作用会产生独特的有益于肾脏的效果。ACE 抑制剂和 ARBs 对肾脏的保护作用已在糖尿病肾病和非糖尿肾病伴有显著蛋白尿(＞1g/L)的患者中得到了证明。除了 ACE 抑制剂和 ARBs 外,通常需要联合利尿剂或其他抗高血压药物以有效控制血压和减慢疾病进展。膳食蛋白质限制可提供额外的益处,特别在上述治疗措施的基础上。

142 透析

概况

透析开始通常取决于患者临床症状表现、并发疾病情况和实验室检查的数据。由于缺乏尸体器官供者(多数移植中心的平均等待时间为3~6年),肾移植是推迟进行的,除非有确认的活体供者。透析选择包括血液透析和腹膜透析(PD)。美国大约85%的患者开始于血液透析。

透析的绝对适应证包括:利尿剂无效所致的严重容量超负荷,严重高钾血症和/或酸中毒,没有其他原因解释的脑病,心包炎及其他浆膜炎。其他的透析指征包括有症状的尿毒症(14章)(如,顽固性疲劳,厌食,恶心,呕吐,瘙痒,维持注意力集中的困难)和蛋白质-能量营养不良/无其他明显原因的成长障碍。没有绝对的血清肌酐、尿素氮、肌酐或尿素氮清除率、或肾小球滤过率(GFR)数值能够作为需要开始透析的指标,尽管大多数病人当GFR低于10ml/min时会出现或常出现症状和并发症。

血液透析

血液透析需要一个能够直接进入循环的通路,它可以有以下几种方式:建立一个自体的动静脉瘘(血管通路的更优先选择方法),通常在腕部(又称"Brescia-Cimino"瘘);或建立一个动静脉移植物瘘,常由聚四氟乙烯材质制作;或大内径的静脉内导管;或通过皮下隧道连接的静脉内导管。血液被泵入人工肾("透析器")的中空纤维,与含有益化学成分的溶液(等渗的,无尿素和其他含氮化合物,且一般低浓度钾)通过半透膜进行弥散。大多数病人每周行三次透析,每次3~4小时。透析的效果很大程度上取决于透析时间,血液流速,透析液流速,和透析器的表面积。

血液透析的并发症列举于表142-1。其中许多与强化的、周期性的血液透析治疗过程相关。与自体肾或PD不同,其主要的透析功能(也就是溶质清除和液体清除,或"超滤")是在相对的短时间内完成的。快速的液体清除可造成低血压,甚至发生在尚未达到患者的干体重时。血液透析相关低血压常见于糖尿病患者,其神经病变阻碍患者对于血管内血容量减低作出的代偿性反应(血管收缩和心动过速)。有时甚至出现意识混乱或其他CNS症状。透析"失衡综合征"表现为头痛,意识混乱,和罕见的癫痫发作,与透析中溶质迅速清除相关,多发生在透析早期、未适应透析过程时。

表 142-1 血液透析的并发症

低血压	透析相关淀粉样变
血管疾病加速进展	蛋白质-能量营养不良
迅速的残余肾功能丢失	出血
通路血栓形成	呼吸困难/低氧血症[a]
通路或导管感染	白细胞减少症

[a] 尤见于首次应用改良的纤维素透析膜

腹膜透析

它不需进入循环的直接通路;但是必须植入一个腹膜透析导管以允许透析液灌注入腹腔,从而通过腹膜进行溶质转运(如尿素,钾,其他尿毒素分子),其作用类似“人工肾”。腹膜透析液与血液透析应用的透析液类似,但它必须是无菌的,此外腹透液应用的碱基是乳酸盐,而不是碳酸盐。PD 的效率远不及血液透析,因此需要更长的治疗时间。患者通常可以选择自己进行“液体交换”(2～3L 透析液,4～5 次在白天时段中)或使用自动腹膜透析装置夜间进行透析治疗。相比于血液透析,PD 的主要优点有(1)独立性和灵活性;(2)血流动力学的变化小。

腹膜透析的并发症列举于表 142-2。腹膜炎是最重要的并发症。除去系统性炎症反应的临床表现,腹膜炎期间蛋白质丢失成倍增加。如病情加重或病程延长,可促使拔除腹透管甚或中断腹膜透析方治疗(如转为血液透析)。革兰阳性细菌(特别是金黄色葡萄球菌和其他葡萄球菌)占多数;假单孢菌或真菌(通常念珠菌)感染更易导致对治疗的抵抗而不得不拔除导管。如果需要强化治疗时,抗生素可经静脉或腹腔内给药。

表 142-2 腹膜透析的并发症

腹膜炎	透析相关淀粉样变
高血糖	由于血管疾病或其他因素导致的清除不足
高甘油三酯血症	继发于残余肾功能丢失的尿毒症症状
肥胖	
低蛋白血症	

143 肾移植

随着更强有效和更易耐受的免疫抑制剂的出现和短期移植物存活

的进一步改善，肾移植仍是多数终末期肾脏病患者的治疗选择。活体亲属肾移植效果最好，部分由于理想的组织相容配型，和部分由于等待时间缩短。许多中心现在进行活体非亲属供者（如配偶）移植。这些病例中移植物存活尽管不如活体亲属移植，但远高于以往观察的尸肾移植。影响移植肾存活的因素列于表 143-1。肾移植的禁忌证列于表 143-2。

表 143-1 肾移植中影响移植物存活的一些因素

HLA 错配	非裔美国人供者（相比于白种人）
预先致敏（表现有抗体）	高龄受者
移植前输血	非裔美国人受者（相比于白种人）
非常年轻或年老的供者	冷缺血时间延长
女性供者	受者体型大

表 143-2 肾移植的禁忌证

绝对禁忌证
活动的肾小球肾炎
存在活动的细菌感染或其他感染
活动的或非常近期的恶性肿瘤
HIV 感染
乙型肝炎表面抗原血症
严重程度的并发症（如进展的动脉粥样硬化性血管疾病）
相对禁忌证
年龄＞70 岁
严重心理疾病
中-严重程度的伴随疾病
丙型肝炎感染的慢性肝炎或肝硬化
对透析或其他治疗不依从
原发肾脏疾病为
先前复发于移植物的原发性局灶硬化
多发性骨髓瘤
淀粉样变
草酸盐沉着症

排异反应

免疫性排异反应是肾移植短期成功的主要危险。排异反应可以是(1)超急性(由于预致敏性导致立即出现的移植肾功能丧失)或(2)急性(发生于数周至数月内的肾功能突然变化)。排异反应表现为血肌酐升高,高血压,发热,尿量减少,偶有移植肾压痛。经皮移植肾穿刺活检能确诊。治疗通常包括甲泼尼龙(500～1000mg/d,连续 3 天)"冲击"。对难治性的或特别严重的病例,可给予 7～10 天针对人 T 淋巴细胞的单克隆抗体。

免疫抑制剂

维持性免疫抑制剂治疗通常包括三种药物的治疗方案,每种药物作用于免疫反应的不同阶段。神经钙蛋白抑制剂环孢霉素 A 和他司莫克是免疫抑制治疗的基础。现有的最有效的口服制剂-神经钙蛋白抑制剂已极大地改善了短期移植肾的存活。环孢霉素 A 的副作用包括高血压,高钾血症,静止性震颤,多毛症,牙龈增生,高脂血症,高尿酸血症,和缓慢进展的伴有组织病理学特征(亦见于心脏和肝移植受者)的肾功能减退。他司莫克的副作用与环孢霉素 A 类似,但其高血糖的危险较高,高血压的危险较小,相对于多毛症其偶有毛发脱失。

泼尼松龙经常用于与环孢素 A 的联合用药,至少在移植成功的最初几个月。泼尼松龙的副作用有高血压,葡萄糖不耐受,库欣综合征特征,骨质疏松,高脂血症,痤疮,抑郁及其他情感紊乱。

已证实吗替麦考酚酯在与神经钙蛋白抑制剂和泼尼松龙的联合治疗较硫唑嘌呤更为有效。吗替麦考酚酯的主要副作用为胃肠道反应(腹泻最常见)和白细胞减低症(和较少程度的血小板减低),可出现于部分患者中。

西司莫罗是一个新型免疫抑制剂,常用于和其他药物的联合用药,特别是当神经钙蛋白抑制剂减量或停药时。副作用包括高血脂和口腔溃疡。

其他并发症

感染和新生物(肿瘤)是肾移植的重要并发症。感染常见于严重免疫抑制的宿主(如尸体肾移植的受者多次发生排异反应而行糖皮质激素冲击治疗或单克隆抗体治疗)。致病病原体部分取决于供者和受者情况和移植术后的时间。移植术后的第一个月,细菌病原体占优势。第一个月以后,伴巨细胞病毒(CMV)感染的全身感染危险明显,特别是无先前感染 CMV 的受者,而供者 CMV 阳性。更昔洛韦和伐昔洛韦

的预防性应用能够减少疾病的危险。以后真菌及其相关感染的危险明显增加，特别是那些不能将泼尼松用量减少到少于 20～30mg/d 的患者，每日低剂量甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑能够有效减少卡氏肺囊虫感染的危险。

EBV 相关的淋巴增生性疾病是最重要的肾移植后新生肿瘤形成的并发症，尤其在接受多克隆（抗淋巴细胞球蛋白，在一些中心作为免疫抑制治疗的诱导）或单克隆抗体治疗的患者。非霍奇金淋巴瘤和皮肤鳞状细胞癌也常见于这类人群。

（苏华 译，王梅 校）

144 肾小球疾病

急性肾小球肾炎

表现为数天内发生的氮质血症、高血压、水肿、血尿、蛋白尿，有时可有少尿。肾小球滤过率降低引起水钠潴留，并可导致循环系统淤血。尿检可见红细胞管型，蛋白尿常<3g/天。大多数急性肾小球肾炎是由体液免疫机制介导的，临床病程取决定病变程度（表 144-1）。

表 144-1 急性肾小球肾炎病因

Ⅰ. 感染性疾病
- A. 链球菌感染后肾小球肾炎[a]
- B. 非链球菌感染后肾小球肾炎
  1. 细菌：感染性心内膜炎，“分流性肾炎”，败血症，肺炎球菌肺炎，伤寒，继发性梅毒，脑膜炎球菌血症
  2. 病毒：乙型病毒肝炎，感染性单核细胞增多症，腮腺炎，麻疹，水痘，牛痘，艾柯病毒，和柯萨奇病毒
  3. 寄生虫：疟疾，弓形虫病

Ⅱ. 多系统疾病：系统性红斑狼疮，血管炎，过敏性紫癜，Good-pasture 综合征

Ⅲ. 原发性肾小球病：系膜毛细血管性肾小球肾炎，Berger 病（IgA 肾病），“单纯”系膜增生性肾小球肾炎

Ⅳ. 其他：Guillain-Barré 综合征，Wilm 氏瘤放疗，自我注射白百破疫苗，血清病

[a] 最常见原因

急性链球菌感染后肾小球肾炎 是儿童典型和最常见的肾小球肾炎，常发生在咽部或皮肤由 A 组 β 溶血性链球群“致肾炎”株感染后

1～3周。咽部或皮肤培养阳性、高滴度抗体及低补体血症有助于诊断，肾活检显示弥漫增生性肾小球肾炎。治疗包括纠正水和电解质平衡紊乱。尽管在成年人预后不如儿童好以及尿检异常常持续存在，但对大多数病人而言，本病为自限性疾病。

感染后肾小球肾炎　可能由其他细菌、病毒和寄生虫感染引起，如细菌性心内膜炎、败血症、乙型病毒肝炎和肺炎球菌肺炎，临床表现较链球菌感染后肾小球肾炎轻，控制原发感染常可使肾小球肾炎缓解。

系统性红斑狼疮（狼疮）　肾脏受累是由循环免疫复合物沉积引起，伴或不伴肾脏受累的红斑狼疮临床表现包括关节痛、"蝶状"皮肤红斑、浆膜炎、脱发和中枢神经系统疾病。肾病综合征伴有肾功能不全是常见的，肾活检可为系膜局灶或弥漫增生性肾小球肾炎，伴或不伴膜性肾病。弥漫增生性肾小球肾炎最常见，表现为活动性的尿沉渣异常、严重蛋白尿和进行性肾功能不全，常预示预后不良。检测显示ANA、抗dsDNA阳性及低补体血症。治疗包括糖皮质激素和细胞毒药物，口服或每月一次静脉滴注环磷酰胺是最常采用的疗法，疗程常为6个月，霉酚酸酯或硫唑嘌呤可应用于长期治疗。

Goodpasture综合征　常见于青年男性，表现为肺出血、肾炎和循环中存在抗肾小球基底膜抗体。咯血可在肾炎前出现，典型表现为快速进展性肾衰竭，循环中存在的抗肾小球基底膜抗体和肾活检标本免疫荧光检查见IgG呈线样沉积可确定诊断，IgG线样沉积同样可见于肺活检组织，血浆置换可缓解病情，严重肺出血可用糖皮质激素静脉治疗(如1g/d，3d)。本病可仅累及肾脏(抗肾小球基底膜病)。

过敏性紫癜　主要发生于儿童，为全身性血管炎并引起肾炎、紫癜、关节痛和腹痛。肾脏受累表现为血尿和蛋白尿，半数病人血清IgA增高，肾活检有助于判定预后，治疗为对症处置。

血管炎　结节性多动脉炎可引起高血压、关节痛、神经病变和肾衰竭，变应性血管炎除了上述类似的临床表现外，尚有明显紫癜和哮喘。Wegener肉芽肿常侵犯上呼吸道和肾脏，并且静脉或口服应用环磷酰胺有较好的疗效。

急进性肾小球肾炎

表现为渐进发生的血尿、蛋白尿和肾衰竭，进展病程为数周到数月，肾活检常为新月体性肾小球肾炎，病因见表144-2。在肾功能的保存方面预后差。在诊断的6个月内，大约50%的病人需透析治疗。尽管仅有少许前瞻性临床试验资料，糖皮质激素冲击、环磷酰胺和强化血浆置换的联合治疗可能有效。

表 144-2　急进性肾小球肾炎病因

Ⅰ. 感染性疾病
- A. 链球菌感染后肾小球肾炎[a]
- B. 感染性心内膜炎
- C. 隐袭性内脏脓毒症
- D. 乙型肝炎病毒感染(血管炎伴或不伴冷球蛋白血症)
- E. HIV 感染(?)

Ⅱ. 多系统疾病
- A. 系统性红斑狼疮
- B. 过敏性紫癜
- C. 系统性坏死性血管炎(包括 Wegener 肉芽肿)
- D. Goodpasture 综合征
- E. 原发性混合性(IgG/IgM)冷球蛋白血症
- F. 恶性肿瘤
- G. 复发性多软骨炎
- H. 风湿性关节炎(伴血管炎)

Ⅲ. 药物
- A. 青霉胺
- B. 肼屈嗪
- C. 别嘌醇(伴血管炎)
- D. 利福平

Ⅳ. 特发性或原发性肾小球病
- A. 特发性新月体性肾小球肾炎
  1. Ⅰ型-Ig 线样沉积(抗 GBM 抗体介导)
  2. Ⅱ型-Ig 颗粒样沉积(免疫复合物介导)
  3. Ⅲ型-少或无 Ig 沉积("寡免疫")
  4. 抗中性粒细胞胞浆抗体-引起的,血管炎的不完全型
- B. 叠加于其他原发性肾小球疾病
  1. 系膜毛细血管性(膜增生性肾小球肾炎)(特别是Ⅱ型)
  2. 膜性肾小球肾炎,Berger 病(IgA 肾病)

[a] 最常见病因

肾病综合征(NS)

表现为白蛋白尿(>3.5g/天)和低白蛋白血症(<30g/L),伴有水肿、高脂血症和脂质尿。并发症包括肾静脉血栓和其他血栓栓塞事件、感染、维生素 D 缺乏、蛋白质营养不良和由于减少的蛋白结合引起的

药物毒性。

成年人中，少数病人继发于糖尿病、系统性红斑狼疮、淀粉样变、药物、肿瘤或其他疾病(表 144-3)。除外继发性原因则为特发性，肾穿刺有助于特发性肾病综合征的诊断和确定治疗。

表 144-3　肾病综合征病因

全身性疾病(25%)	肾小球病(75%)
糖尿病，系统性红斑狼疮，淀粉样变，HIV 相关肾病	膜性肾病(40%)
	肾小球微小病变(15%)
药物：金制剂，青霉胺，丙磺舒	局灶性肾小球硬化症(15%)
街道海洛因，卡托普利，NSAIDs	膜增生性肾小球肾炎(7%)
感染：细菌性心内膜炎	系膜增生性肾小球肾炎(5%)
乙型病毒肝炎，分流感染，梅毒	
疟疾，肝血吸虫病	
恶性肿瘤：多发性骨髓瘤，轻链沉积病，霍奇金病和其他淋巴瘤，白血病，乳腺及胃肠道肿瘤	

肾小球微小病变　占成年人特发性肾病综合征的 10%～15%，血压正常，肾小球滤过率正常或轻度下降，尿沉渣正常或有少量红细胞。成年人尿蛋白选择性呈多样性，一部分病人可以存在近期的尿路感染、变态反应或免疫反应。极少发生急性肾衰竭，特别是在老年人。肾活检仅在电镜下显示足突融合，糖皮质激素可缓解蛋白尿，预后较好，复发病例可应用细胞毒药物。进展至肾衰竭少见，糖皮质激素治疗难控制的病例应怀疑局灶性肾小球硬化症。

膜性肾小球肾炎　表现为上皮下 IgG 沉积，约占成年人肾病综合征的 45%。病人表现为水肿和肾病性蛋白尿。初期血压、GFR 和尿沉渣常正常，后期可出现高血压、轻度肾功能不全和尿沉渣异常。肾静脉血栓的发生较其他肾病综合征的病理类型更易出现。应查找基础疾病如系统性红斑狼疮、乙型病毒肝炎、实体瘤及大剂量卡托普利或青霉胺服药史。部分病人进展至终末期肾病(ESRD)，男性和非常严重的蛋白尿是最高的危险因素。常使用糖皮质激素治疗，但很少有效；细胞毒药物可促使部分病人完全或部分缓解。部分报道环孢霉素 A 有效，但目前临床资料较少。

局灶性肾小球硬化　可为原发性或继发性。原发性常起病较急，与急骤发生肾病综合征的肾小球微小病变相似；但常伴有高血压、肾功

能不全和血尿。部分肾小球(主要在接近髓质区域)节段性纤维化,占肾病综合征病人的15%,非裔美国人被影响的比例与此不一致。HIV相关性肾病(HIVAN)和塌陷性肾病具有相似的病理表现,均较经典型病变进展迅速。HIVAN的发生频率随着应用高效抗逆转录病毒治疗而下降,少于50%的原发性局灶性肾小球硬化病人应用糖皮质激素可获得缓解,一半病人在10年内进展至肾衰竭。局灶性肾小球硬化可在移植肾中再发。存在氮质血症或高血压预后差。

继发性局灶肾小球硬化可发生在任何原因造成的肾脏病晚期,与肾单位丢失(如:长期的肾小球肾炎、肾盂肾炎、膀胱输尿管返流)相关。经典有效治疗为应用ACE抑制剂和控制血压,糖皮质激素对继发性局灶肾小球硬化无益。临床病史、肾脏体积和相关资料有助于鉴别原发性与继发性局灶肾小球硬化。

膜增生性肾小球肾炎　系膜区扩张和增生,并插入到毛细血管襻。超微结构存在两种亚型,Ⅰ型表现为内皮下电子致密物沉积,C3颗粒样沉积提示其发病机制为免疫复合物途径,可有或无IgG和早期补体成分。Ⅱ型表现为肾小球基底膜致密层有电子致密物,同样见于包曼氏囊和肾小管的基底膜,C3不规则沉积于肾小球基底膜,可伴有少量免疫球蛋白(常为IgM),但无早期补体成分,血清补体水平下降。膜增生性肾小球肾炎常见于青年人,血压和GFR不正常,尿沉渣可见活动性成分,部分表现为急性肾炎或血尿,相似的病变可见于系统性红斑狼疮和溶血性尿毒症综合征。丙型肝炎病毒感染与膜增生性肾小球肾炎相关。依据HCV血清型,部分病人应用干扰素α和利巴韦林治疗可获得肾脏病缓解,这与HCV的血清型有关。糖皮质激素、细胞毒药物、抗血小板药物和血浆置换治疗可获得有限疗效。膜增生性肾小球肾炎可在移植肾中再发。

糖尿病肾病　肾病综合征常见病因,病理变化包括弥漫和/或结节性肾小球硬化、肾硬化、慢性肾盂肾炎和肾乳头坏死。临床表现包括蛋白尿、高血压、氮质血症和菌尿。尽管糖尿病的病程是变化的,蛋白尿可在起病后10～15年出现,进而出现肾病综合征,并经3～5年后进展至肾衰竭。糖尿病其他并发症常见,几乎都有视网膜病变。ACE抑制剂治疗可延缓糖尿病肾病发生,并应建议应用于耐受此类药物的所有病人。

病人应用ACE抑制剂治疗如发生咳嗽,AⅡ受体拮抗剂是另一最佳选择,如果发生高钾血症且不能通过(1)葡萄糖控制的最优化;(2)襻利尿剂,或(3)临时应用聚磺苯乙烯(降钾树脂)控制时,准许使用其他药物严格控制血压。ACE抑制剂和AⅡ受体拮抗剂联合使用比单用任一药物更有效,特别是在控制血压作用方面。适度控制蛋白质饮食可减缓肾功能进展。

肾病综合征评估见表144-4。

表 144-4　肾病综合征评估

24 小时尿蛋白，肌酐清除率
血白蛋白，胆固醇，补体
尿蛋白电泳
除外系统性红斑狼疮，糖尿病
追溯用药史
肾活检
恶性肿瘤（老年病人患膜性肾病或微小病变肾病）
肾静脉血栓（如果为膜性肾病或出现肺栓塞症状）

无症状性尿检异常

非肾病范畴内蛋白尿和/或血尿，不伴水肿、GFR 下降或高血压，见于多种病因（表 144-5）。

表 144-5　无症状尿检异常的肾小球疾病病因

Ⅰ. 血尿伴或不伴蛋白尿
- A. 原发性肾小球病
  1. Berger 病（IgA 肾病）[a]
  2. 系膜毛细血管性肾小球肾炎
  3. 其他由单纯系膜增生性、局灶和节段增生性肾小球肾炎或其他病变引起的原发性肾小球源性血尿
  4. 薄基底膜肾病（不完全型 Alport 综合征）
- B. 多系统或遗传性疾病
  1. Alport 综合征和其他良性家族性血尿
  2. Fabry 病
  3. 镰状细胞病
- C. 感染相关疾病
  1. 链球菌感染后肾小球肾炎恢复期
  2. 其他感染后肾小球肾炎

Ⅱ. 孤立性非肾病综合征范畴蛋白尿
- A. 原发性肾小球病
  1. 直立性蛋白尿
  2. 局灶性、节段性肾小球硬化症
  3. 膜性肾小球肾炎
- B. 多系统或家族性遗传性疾病
  1. 糖尿病
  2. 淀粉样变
  3. 指甲-髌骨（Nail-patella）综合征

[a] 最常见

表 144-6 部分多系统疾病引起肾小球病的血清学表现

疾病	C3	Ig	FANA	Anti-dsDNA	Anti-GBM	Cryo-Ig	CIC	ANCA
系统性红斑狼疮	↓↓	↑IgG	+++	++	−	++	+++	±
Goodpasture 综合征	−	−	−	−	+++	−	±	−
过敏性紫癜	−	↑IgA	−	−	−	±	++	−
多动脉炎	↓↑	↑IgG	+	±	−	++	+++	+++
Wegener 肉芽肿	↓↑	↑IgA，IgE	−	−	−	±	++	+++
冷球蛋白血症	↓	± ↓↑IgG IgA，IgD		−	−	+++	++	−
多发性骨髓瘤	−	IgE	−		−	+	−	−
华氏巨球蛋白血症	−	↑IgM	−	−	−	−	−	−
淀粉样变	−	±Ig	−	−	−	−	−	−

注：C3，补体 C3；Ig，免疫球蛋白水平；FANA，荧光法抗核抗体检测；Anti-dsDNA，抗双链 DNA 抗体；Anti-GBM，抗肾小球基底膜抗体；Cryo-Ig，冷球蛋白；CIC，循环免疫复合物；ANCA，抗中性粒细胞胞浆抗体；−，正常；+，轻度异常；++，异常；+++，严重异常

Berger 病，IgA 肾病 本病是反复发作性肾小球源性血尿的最常见病因，常见于青年男性。肉眼血尿常发生于出现流感样症状时，无皮疹、腹痛或关节炎。肾活检显示 IgA 弥漫沉积于系膜区，少量的 IgG 沉积，几乎均伴有 C3 和备解素沉积，但无 C1q 或 C4 沉积。预后不一，50%病人在 25 年内进展至终末期肾衰竭；男性伴高血压和大量蛋白尿为最高危因素。还未能证明糖皮质激素和其他免疫抑制剂治疗的有效性。一个随机的临床研究显示：补充鱼油有一定的益处。本病很少在移植肾中再发。

慢性肾小球肾炎 表现为持续性尿检异常、缓慢进展性肾功能减退、对称性双肾萎缩、中度到严重蛋白尿、尿沉渣异常（特别是红细胞管型）和 X 线显示肾盂、肾盏系统正常。进展至慢性肾衰竭的时间不同，促进因素有未控制的高血压和感染。控制血压极其重要，是影响预后最重要的因素，尽管 ACE 抑制剂和 AⅡ受体拮抗剂可能是最有效的药物，如果仅用 ACE 抑制剂不能充分控制血压时，应增加其他降压药。利尿剂、非二氢吡啶钙拮抗剂和 β 受体阻滞剂已成功应用于临床抗高血压的治疗。

与多系统疾病相关的肾小球病 （见表 144-6）

（董葆 译，王梅 校）

145 肾小管疾病

肾小管间质疾病由多种累及肾小管及其支持结构的急性和慢性、遗传性和获得性疾病组成（表 145-1）。由于肾小管功能受损，可以导致肾性糖尿（DI），伴多尿、夜尿、非阴离子间隙代谢性酸中毒、失盐以及高钾血症或低钾血症。氮质血症很常见，是由于相关的肾小球纤维化和/或缺血所致。与肾小球疾病相比，肾小管疾病蛋白尿及血尿不明显，高血压不常见。肾小管功能障碍的表现在表 145-2 中列出。

急性（过敏性）间质性肾炎（AIN）

药物是这种类型肾衰竭的首位病因，通常表现为用药至少数天后出现血肌酐逐渐升高，偶尔伴有发热、嗜酸粒细胞增多、皮疹及关节痛。除了氮质血症之外，还可以有肾小管功能障碍的表现（如高血钾、代谢性酸中毒）。常见的引起 AIN 的药物包括：抗葡萄球菌药物（如甲氧苯青霉素、苯唑西林或者萘夫西林）及其他青霉素类，头孢菌素类，磺胺类，喹诺酮类，利福平，别嘌呤醇，以及西咪替丁；非甾体抗炎药（NSAID）可以引起 AIN，伴或不伴有肾病综合征。应用 Hansel 或 Wright 染色进行尿分析，显示血尿、脓尿、嗜酸性粒细胞尿。

表 145-1 肾小管间质疾病的主要病因

毒素	
内源性毒素	
止痛剂肾病[a]	
铅肾病	
各种各样的肾毒素(如抗生素、环孢霉素 A、放射造影剂、重金属)[a,b]	
代谢性毒素	
急性尿酸性肾病	
痛风性肾病[a]	
高钙肾病	
低钾肾病	
各种各样的代谢性毒素(如,高草酸尿,胱氨酸病,Fabry 病)	
肿瘤	
淋巴瘤	多发性骨髓瘤
白血病	
免疫疾病	
超敏感性肾病[a,b]	移植排斥
干燥综合征	HIV 相关性肾病
淀粉样变	
血管疾病	
小动脉性肾硬化症[a]	髓质囊性病
动脉粥样硬化栓塞性疾病	髓质海绵肾
镰状细胞肾病	多囊肾病
急性肾小管坏死[a,b]	
遗传性肾脏疾病	
遗传性肾炎(Alport 综合征)	
感染性损伤	
急性肾盂肾炎[a,b]	慢性肾盂肾炎
其他疾病	
慢性尿路梗阻[a]	放射性肾炎
膀胱输尿管反流[a]	

[a] 常见

[b] 典型的为急性疾病

表 145-2 肾小管间质疾病的转运功能障碍

缺 陷	原 因
GFR 下降[a]	微血管闭塞以及肾小管阻塞
Fanconi 综合征	近端小管重吸收糖、氨基酸、磷酸盐及碳酸氢盐功能受损
高氯血症性酸中毒[a]	1. 氨产生减少 2. 不能酸化集合管液(远端肾小管酸中毒) 3. 近端肾小管碳酸氢盐丢失
小管性或小分子蛋白尿[a]	近端肾小管蛋白质重吸收障碍
多尿,等渗尿[a]	髓质小管及脉管系统损伤
高钾血症[a]	钾排泌缺陷,包括醛固酮拮抗
失盐	远端小管损害,伴钠重吸收受损

[a] 常见

当停用引起肾损害的药物后,肾功能通常可以改善,但是肾功能完全恢复可能要推迟一段时间,也有可能无法完全恢复。在非对照的研究中,已经显示出糖皮质激素能够促进肾功能的早期恢复。除肾活检外,没有其他特异性的确诊手段。急性肾盂肾炎也可以引起 AIN,但很少伴发肾衰竭,除非双侧(或发生在孤立肾)尿路梗阻、脓毒病综合征或容量不足时。

慢性间质性肾炎(CIN)

止痛剂肾病是慢性肾脏疾病的主要原因,是由于联合应用止痛剂的累积效应(数量及持续时间)所致,以非那西丁和阿司匹林最多。在澳大利亚/新西兰其是导致终末期肾病的最常见原因,在这一地区,人均摄入止痛剂的量多于其他地区。CIN 可能发生移行细胞癌。对有慢性头痛或背痛病史伴不能解释的 CKD 病人中应怀疑止痛剂肾病。临床表现包括肾乳头坏死、结石、无菌性脓尿以及氮质血症。引起慢性间质性肾炎的代谢疾病包括:高钙血症(伴肾钙沉着症),草酸盐沉着症(原发性或继发性,如伴小肠吸收不良导致肾钙沉着症),低钾血症,高尿酸尿。一些系统性疾病也可以发生慢性间质性肾炎,包括伯克肉样瘤、干燥综合征、结核以及放射治疗或化学治疗后(如异磷酰胺,顺铂)。

多囊肾病

常染色体显性遗传性多囊肾病(ADPKD)是最重要的遗传性肾脏

病(可能除了“原发性”高血压)。特征性临床表现是在30或40岁左右时,出现发作性胁部痛,血尿(通常是肉眼血尿),高血压和/或尿路感染。肾脏通常可以触及,偶尔肾脏非常大。肝囊肿和颅内动脉瘤也可以见到。

ADPKD的表现是变化的。一些人在中年以后偶然发现疾病,之前已有轻-中度高血压。更为常见的表现是进展性的氮质血症,并且不像其他原因的肾脏病,ADPKD对应用ACEI或限制饮食中蛋白质入量没有出现有益的反应。ADPKD通常经超声确诊。肾囊肿很常见(50岁以上的人群中50%的人至少有一个囊肿),多发的肾囊肿并不一定意味着是ADPKD。

肾小管酸中毒(RTA)

这里描述了许多肾小管功能病理生理学上的区别,它最常见的特点是出现非阴离子间隙性代谢性酸中毒。非阴离子间隙性代谢性酸中毒主要见于腹泻和RTA。

远端(Ⅰ型)RTA 尽管存在酸中毒,但是病人不能酸化尿液;可以是遗传性(常染色体显性遗传)或获得性RTA,后者可以由于自身免疫性疾病和炎症疾病(如干燥综合征,伯克肉样瘤)、尿道梗阻或两性霉素B治疗引起。Ⅰ型RTA可有低钾血症、高钙尿症以及骨软化症的表现。

近端(Ⅱ型)RTA 存在碳酸氢盐重吸收缺陷,通常伴有糖尿、氨基酸尿、磷酸盐尿、尿酸尿(提示近端小管功能障碍);可以是遗传性或获得性的,后者由于骨髓瘤、肾移植或药物(如异磷酰胺,L-赖氨酸)所致。治疗需要大剂量的碳酸氢盐,这可能使低钾血症恶化,同时需要补充足够的磷以预防骨病。

Ⅳ型RTA 由于肾小管排泌铵的缺陷,出现酸中毒及伴随的高钾血症,并且通常肾素和醛固酮水平也是低的(对外源性的盐皮质激素反应非常小)。常发生在糖尿病、其他形式的肾小球硬化,以及许多进展性CKD(尤其存在小管间质损害)的患者。

Rx 治疗

与外源性毒素相关的肾小管间质疾病(如止痛剂肾病,铅以及其他重金属肾病)应该停用相关的肾毒性物质。原发性草酸盐血症可能需要肝移植(或肝-肾联合移植)。但是继发性草酸盐血症能够通过低草酸盐饮食、大量液体摄入以及餐中服用补充钙盐(碳酸钙或枸橼酸钙)以结合肠道的草酸盐,防止高草酸血症/高草酸尿。此外,枸橼酸钙通过纠正低枸橼酸尿,可预防发生肾石病。高钙血症由于多种原因

引起(如,原发性甲状旁腺功能亢进,维生素D过多,应用噻嗪类药物,乳-碱综合征),一旦发现,通常能通过针对病因的治疗得以纠正。由于反流引起的肾盂肾炎或ADPKD伴复发性尿路感染者抗生素治疗可能有效。RTA的治疗依赖于分型,但是重点在于酸中毒的纠正,以及防止肾石症的发生(Ⅰ型)、维生素D的缺乏和其他的代谢性并发症(Ⅱ型),以及严重的高钾血症(Ⅳ型)。

146 尿路感染

急性尿路感染:尿道炎、膀胱炎及肾盂肾炎

流行病学 尿路感染(UTIs)从流行病学上分为导管相关性(医院性)及非导管相关性(社区获得性)。社区获得性尿路感染每年在美国发生>7百万例。多数为性活跃的年轻女性。在小于50岁的男性中少有发生。无症状性菌尿在年轻女性中常见,但在老年男性及女性中发生最为频繁,在一些研究中比率高达50%。

病因学 非复杂性社区获得性尿路感染,是指那些与结石、梗阻或泌尿外科操作不相关的感染,80%由大肠杆菌引起,其他革兰阴性细菌包括变形杆菌、克雷白杆菌,偶尔肠杆菌属。尿路感染的革兰阳性病原体包括:腐生性葡萄球菌,在年轻女性中引发10%~15%的急性尿路感染。肠球菌、大肠杆菌、变形杆菌、克雷白杆菌、肠杆菌、灵杆菌、假单胞菌属是造成复发性尿路感染以及与泌尿外科操作、结石、梗阻相关感染的常见菌。变形杆菌、克雷白杆菌易于形成结石,在结石的病人中常常被分离出。

发病机理 大多数尿路感染是由细菌通过尿道进入膀胱所致。一些细菌(如大肠杆菌、变形杆菌)的菌株是具有泌尿系统致病性,这些菌株具有的致病基因增加了尿路感染的可能性(如:编码菌毛的基因,介导粘附至尿道上皮细胞)。当细菌自膀胱上行时,即发生上尿路感染。易于感染的女性在菌尿发生之前,已有肠道革兰阴性杆菌寄居在尿道周围或尿道远端。正常阴道菌群的改变(如由于抗生素治疗、其他的生殖器感染或应用避孕工具/药物)都会导致尿路感染。其他危险因素包括女性、性生活、妊娠、泌尿生殖道的梗阻、神经源性膀胱功能障碍、膀胱输尿管反流。肾脏的血源性感染不大常见,最常见于衰弱的病人、发生葡萄球菌球菌血症或念珠菌血症时。

临床表现

• 膀胱炎:病人有排尿困难、尿频、尿急、耻骨弓上疼痛。尿液混

浊、恶臭，有时出现血尿。通常无全身症状。大约1/3的病人有无症状的上尿路疾病。

• 急性肾盂肾炎：症状在数小时至一天内迅速发生。病人发热、寒战，可以有恶心、呕吐、腹泻。可以没有膀胱炎的症状，在深压一侧或双侧肋脊角时，或是在腹部深触诊时有明显触痛。

• 尿道炎：女性有排尿困难、尿频、脓尿，但是尿细菌培养不明显或未见细菌生长，可能存在尿道炎，其主要是由性传播的病原体如沙眼衣原体、淋球菌或者单纯疱疹病毒(见88章)所致。病人有血尿、耻骨弓上疼痛、突然起病、病程<3天，如有尿路感染的病史伴尿培养见低数量的大肠杆菌，通常伴有膀胱炎。

• 导管相关性尿路感染(见92章)：这类感染中大多数症状轻微，无发热，通常在导管拔出后感染消退。如果不拔导管通常导致治疗失败。菌尿可不用药，除非病人出现了症状或发生在菌血症高风险的人群。

诊断

• 所有怀疑上尿路感染的病人、有复杂因素的病人以及膀胱炎的诊断存在疑问时都应做尿培养。大多数有症状的病人尿细菌≥10^5/ml，无症状的病人如果在连续两次尿培养中均为单一菌种且计数≥10^5/ml，应该予以治疗。从耻骨弓上穿刺进行尿培养发现的菌尿，或通过导管留取的尿液培养结果细菌≥10^2/ml都是有意义的。

• 对未离心的尿液行革兰染色发现细菌提示感染，与尿培养细菌≥10^5/ml相关联。

• 尿分析：脓尿是感染的高敏感性指标。在无显微镜的情况下，进行白细胞酯酶“纤维素试纸法”的检测是有用的。无菌尿的脓尿可能提示非常见病原体的感染，如沙眼衣原体或结核分枝杆菌，或者由于非感染原因如结石所致。白细胞管型是急性肾盂肾炎的特征性表现。

℞ 治疗

基本原则

• 除了女性急性非复杂性膀胱炎外，在经验治疗之前都应该行定量尿培养以及药敏试验。

• 应该确定易感因素，如果可能，加以纠正。

• 每一治疗过程都应该被分为治愈或失败，复发性感染应该被分类为早期(在治疗结束2周内发生)或晚期，以及是同一菌种或不同菌种。临床症状缓解并非总意味着细菌学治愈。

·下尿路感染通常只需要短疗程的治疗。早期复发性感染可能由于上尿路存在感染灶,而晚期复发性感染通常代表再感染。

·尽管抗生素抵抗不断增加,但大多数社区获得性感染仍是由抗生素敏感菌种所致。

·在复发性感染、使用器械或最近住院的病人中应该怀疑抗生素抵抗性感染。

特别建议 抗生素选择见表146-1。在无导管置入的病人中,无症状菌尿不需治疗,除非病人怀孕或有其他情况如中性粒细胞减少、肾移植、梗阻或其他复杂因素。在复发感染、有儿童期感染病史、结石、无痛性血尿的病人以及在复发性肾盂肾炎的女性病人应该做泌尿外科检查,大多数泌尿感染的男性应该行泌尿外科评估。任何人只要有梗阻或结石的症状或体征,都应该立即行泌尿外科评估。

预后 反复发作的有症状性尿路感染伴有梗阻性尿路病变,神经源性膀胱、结构性肾脏疾病或糖尿病者,进展至慢性肾脏疾病的风险高。

预防 每年发生有症状的尿路感染≥3次的女性适于长期应用低剂量抗生素。这些妇女应该避免使用杀精子药,应该在性交后排尿。甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑(复方新诺明,TMP-SMX;80/400mg),甲氧苄氨嘧啶(100mg),或呋喃妥因(50mg)每日或每周三次应用是有效的。另一选择的方法是:如果尿路感染是与性交相关的暂时感染,则可在性交后应用同样的治疗方案,也能够预防感染。

肾乳头坏死

·肾乳头坏死是肾椎体的感染,与肾血管疾病或尿路梗阻相关联。能够发生急性肾衰竭,伴少尿或无尿。

·危险因素包括糖尿病、镰状细胞病,酒精中毒以及血管疾病。

·血尿、胁部或腹痛,寒战、发热均为常见症状。

气肿性肾盂肾炎

·气肿性肾盂肾炎在糖尿病病人可见,与尿路梗阻及慢性感染相关联。

·这一疾病的特征是:快速、进行性发展,发热,白细胞增加,肾实质坏死,发酵的气体在肾脏和肾周组织积聚。

·大肠杆菌是最常见的病原体,但是肠杆菌属的其他菌也可以引起这一综合征。

表 146-1 细菌性尿路感染的治疗方案

感染情况	特征性病原体	病情缓解的环境	建议的经验治疗[a]
女性急性非复杂性膀胱炎	大肠杆菌,葡萄球菌,腐生菌,奇异变形杆菌,肺炎克雷白杆菌	无	3 天疗法:口服 TMP-SMX、TMP、喹诺酮类;7 天疗法:呋喃妥因[b]
		糖尿病,>7 天,最近尿路感染,应用避孕隔膜,年龄>65 岁	7 天疗法:口服 TMP-SMX、TMP、喹诺酮类[b]
		怀孕	7 天疗法:口服阿莫西林、呋喃妥因、头孢泊肟酯或 TMP-SMX[b]
女性急性非复杂性肾盂肾炎	大肠杆菌,奇异变形杆菌,腐生性葡萄球菌	轻-中度疾病状态,无恶心呕吐:门诊治疗	口服[c] 喹诺酮类 7～14 天(如果需要,可以初始量静脉输注);或单剂量头孢三嗪(1g)或庆大霉素(3～5mg/kg)静脉点滴,之后口服 TMP-SMX[b] 14 天
		严重疾病状态或可能的尿脓毒症:需要住院治疗	胃肠道外给药[d] 喹诺酮类、庆大霉素(±氨苄青霉素)、头孢三嗪、氨曲南直到退热;然后口服喹诺酮类、头孢菌素或 TMP-SMX14 天

续表

感染情况	特征性病原体	病情缓解的环境	建议的经验治疗[a]
男性及女性的复杂性尿路感染	大肠杆菌，变形杆菌，克雷白杆菌，假单胞菌，灵杆菌，肠球菌，葡萄球菌	轻-中度疾病状态，无恶心呕吐：门诊治疗	口服[c] 喹诺酮类 10～14 天
		严重疾病或可能的尿脓毒症：需住院治疗	胃肠道外给药[d] 氨苄青霉素、庆大霉素，喹诺酮类、头孢三嗪、氨曲南、替卡西林/克拉维酸钾、或亚胺培南-西司他丁钠直到退热；然后口服喹诺酮类或 TMP-SMX，10～21 天

[a] 上述列举的治疗方法是在明确病原体之前的处方；革兰染色对于经验治疗的选择是有帮助的。一旦确定感染的病原体后，治疗方案可以修改。怀孕时不能应用氟喹诺酮类。尽管在怀孕时 TMP-SMX 的应用尚未被确认，但已经被广泛使用。庆大霉素在怀孕时应该慎用，因其对胎儿第 8 对脑神经的发育可能有毒性

[b] 膀胱炎的多日口服方案如下：TMP-SMX，160/800mg，q12h；TMP100mg，q12h；诺氟沙星 400mg，q12h；环丙沙星 250mg，q12h；氧氟沙星，200mg，q12h；左氧氟沙星，250mg/d；加替沙星 200 或 400mg/d；莫西沙星，400mg/d；洛美沙星，400mg/d；依诺沙星，400mg，q12h；呋喃妥因，100mg，qid；阿莫西林 250mg，q8h；头孢泊肟酯，100mg，q12h

[c] 肾盂肾炎及复杂性尿路感染的口服方案如下：TMP-SMX，160/800mg，q12h；环丙沙星，500mg，q12h；氧氟沙星，200～300mg，q12h；洛美沙星，400mg/d；依诺沙星，400mg，q12h；加替沙星 400mg/d；左氧氟沙星，200mg，q12h；莫西沙星，400mg/d；阿莫西林 500mg，q8h；头孢泊肟酯，200mg，q12h

[d] 胃肠道外给药方案如下：环丙沙星，400mg，q12h；氧氟沙星，400mg，q12h；加替沙星，400mg/d；左氧氟沙星，500mg/d；庆大霉素，1mg/kg，q8h；头孢三嗪，1～2g/d；氨苄青霉素，1g，q6h；亚胺培南-西司他丁钠，250～500mg，q6～8h；替卡西林/克拉维酸钾，3.2g，q8h；氨曲南，1g，q8～12h

前列腺炎

急性细菌性前列腺炎

急性细菌性前列腺炎在年轻男性可自发发生，但在老年男性与留置导管相关联。病人可以有发热、寒战、排尿困难、紧张或潮湿感，前列腺触痛。因前列腺按摩能够引起菌血症，故应避免。革兰染色及尿培养能够确定病原体。大多数的非导管相关的感染是由大肠杆菌或克雷白杆菌引起的，而导管相关性感染的病原体谱则很广。第三代头孢菌素类，氟喹诺酮类或氨基糖苷类都是有效的。

慢性细菌性前列腺炎

慢性细菌性前列腺炎并不常见。中年男性反复发作尿路感染即提示本病。在两次发作间期常无症状，前列腺检查也正常。一些病人有梗阻症状或会阴痛。从按压出的前列腺分泌物或前列腺按摩后的尿液中能培养出来大肠杆菌、克雷白杆菌、变形杆菌或其他泌尿系统致病细菌。抗生素能缓解急性症状，但是抗生素很难穿透进入未发炎的前列腺，故复发很常见。氟喹诺酮类是最有效的药物，但是必须应用至少12周。低剂量抗菌药物长时间应用可以抑制症状及保持膀胱内尿液无菌。

慢性骨盆疼痛综合征

慢性骨盆疼痛综合征的特征表现是前列腺炎的症状，但临床体征很少，培养无细菌生长。在性生活活跃的男性，很可能是性传播疾病。一些病人通过4～6周的红霉素、多西环素、复方新诺明或氟喹诺酮类治疗可以改善症状。但是缺乏对照试验。

（赵慧萍 译，王梅 校）

147 肾血管疾病

缺血对肾脏的损伤依赖于缺血发生的速度、部位、严重程度及持续时间。临床可表现为肾梗死引起的疼痛、急性肾衰竭（ARF）、GFR降低、血尿或肾小管功能障碍。任何病因引起的肾缺血都可能导致肾素介导的高血压。

急性肾动脉梗阻

可源于血栓形成或栓塞（由于心脏瓣膜疾病、心内膜炎、附壁血栓或房性心律失常）

肾动脉血栓 大面积的肾梗死可引起疼痛、恶心、呕吐、高血压、发热、蛋白尿、血尿和LDH、AST水平的升高。在单侧肾脏病变者，总肾功能取决于对侧肾脏的功能。IVP(静脉肾盂造影)或放射性核素扫描可以显示单侧肾脏功能减退；而超声检查仅在瘢痕化时才有表现。肾动脉造影可以明确诊断肾动脉血栓。若大动脉阻塞，可首选外科治疗；小动脉阻塞应该给予抗凝治疗。

肾动脉粥样硬化栓塞 通常在大动脉造影或外科手术时，可引起肾脏小血管胆固醇栓塞。可以表现为突然的或渐进性肾功能不全。发展速度可为快速的或缓慢的。相关的表现有因胆固醇栓塞导致的胃肠道或视网膜的缺血(眼底镜检查可发现胆固醇栓子)、胰腺炎、神经系统异常(尤其是意识错乱)、网状青斑、脚趾坏疽和高血压。皮肤或肾脏活检对诊断是必要的。禁忌应用肝素和其他抗凝药物。如果应用造影剂检查一周后肾功能未好转，排除了造影剂肾病，应考虑肾动脉胆固醇栓塞。

肾静脉血栓

在多种情况下，可发生肾静脉血栓，如：妊娠、口服避孕药、创伤、肾病综合征(尤其膜性肾病，见144章)、脱水(在婴儿中)、肾静脉外来的压迫(如淋巴结，主动脉瘤，肿瘤)，以及肾脏肿瘤侵犯肾静脉。选择性肾脏造影可以确定诊断。溶栓治疗可能有效，通常应长期口服抗凝药物(华法林)。

肾动脉狭窄(见表147-1)

表147-1 肾动脉狭窄的相关临床表现

高血压：	50岁前突发高血压(提示纤维肌性发育不良)
	50或50岁后突发高血压(提示动脉粥样硬化性肾动脉狭窄)
	加速的或恶性高血压
	难治性高血压(对≥三种降压药无反应)
肾脏异常：	无法解释的氮质血症(提示动脉粥样硬化性肾动脉狭窄)
	应用ACEI引发的氮质血症
	单侧肾脏缩小
	无法解释的低钾血症
其他表现：	腹部杂音，胁部杂音或都有
	严重视网膜病变
	颈动脉、冠状动脉或外周血管病变
	无法解释的充血性心力衰竭或急性肺水肿

它是引起肾血管性高血压的主要原因。(1)动脉粥样硬化(占2/3，通常见于>60岁的男性;有进展的视网膜病变)或(2)纤维肌性发育不良(占1/3,通常见于<45岁的白人女性;有短暂的高血压病史)。肾脏低灌注激活了肾素-血管紧张素-醛固酮(RAA)轴。临床特点包括:<30岁或>50岁发生高血压、腹部或股部杂音、低钾碱中毒、中度至重度视网膜病变、高血压急性发作或恶性高血压,和药物抵抗性高血压。恶性高血压(122章)也可以由肾血管阻塞引起。若不是双侧肾动脉病变,RAA轴抑制剂(如ACEI、ARB类药物)是最有效的长期用药,此外硝普盐、柳胺心定或钙离子拮抗剂通常都可快速有效降压。

诊断肾动脉狭窄的"金标准"仍是传统的动脉造影。磁共振血管造影术(MRA)在许多中心使用,尤其是对存在造影剂肾病高风险的肾功能受损的患者。与动脉造影相比,MRA会高估狭窄的严重性。在肾功能正常的高血压患者,也可行卡托普利(或应用埃那拉普利尔)肾图检查。肾功能的偏侧性(受累侧与非受累侧[或受累较轻侧]的明显不同)提示存在明显的血管疾病。在双侧肾动脉病变时,可能出现假阴性结果。

对于位于肾动脉开口处的动脉粥样硬化性肾动脉狭窄选择外科血管再通术更好些。对于纤维肌性发育不良或非闭塞、非开口部的动脉粥样硬化性肾动脉狭窄,外科治疗与血管成形术(尤其伴放置支架)相比哪个更有效尚不清楚。血管成形术(放或不放支架)对于中等血管或更远端的病变倾向于更有效,没有对血管重建与药物治疗进行充分比较的研究。ACEI或ARB类药物是治疗肾动脉狭窄相关高血压的理想药物,但双侧病变(见下面的"缺血性肾病")或孤立肾(包括同种异体移植肾)肾动脉狭窄者除外。

缺血性肾脏病

肾动脉狭窄除了与高血压相关外,还与进展性的慢性肾脏病(CKD)有重要相关,此点还未被很好意识到。因为大部分病人在透析开始前未进行肾活检或血管造影,所以很难评估肾血管疾病导致终末期肾病(ESRD)的发病率(有人认为达15%~20%,在高龄病人中甚至更高)。确实,许多被认为由高血压或糖尿病导致的ESRD患者存在缺血性肾脏病,而糖尿病其实是第二位的原因,高血压是结果,而不是病因。

广泛的动脉粥样硬化性血管疾病,双肾大小及功能不对称,和高血压均提示肾血管疾病;突发一过性肺水肿、肾功能不全和应用ACEI类药物引起急性肾衰竭,提示可能为严重的、双侧病变。

有时通过采取血管重建以达到保护肾功能的目的。尽管放置支架有更好的无创性，但动脉粥样硬化性病变不如纤维肌性发育不良那样成功。不管是外科手术或血管成造影介入治疗，对于肾脏长径<8cm 的患者来说，肾功能的恢复是不可能的。在有肾血管病证据的患者中建议给予阿司匹林和降脂药物，不管选择何种血管重建术。

硬皮病

在先前病情稳定的硬皮病患者，可由于小血管阻塞，导致突发少尿型肾衰竭和严重的高血压。必要时，应用 ACEI 类药物强化血压控制及病情需要时及时透析治疗可提高生存率和有助于恢复肾功能。

肾小动脉硬化症

持续高血压可导致肾小动脉硬化和肾功能的丢失(肾硬化症)。良性肾硬化症可引起肾皮质减少、入球小动脉增厚，和轻度至中度肾功能受损。恶性肾硬化症表现为血压急剧性升高，并有恶性高血压的临床表现，包括肾衰竭(122 章)。应用可卡因可能与恶性肾硬化症相关。强有力的控制血压通常可以阻止或逆转受损的肾功能，有些病人肾功能可恢复到接近正常的水平。

溶血性尿毒综合征(HUS)

表现为急性肾衰竭、微血管病性溶血性贫血和血小板减少；成人多见；可有血性腹泻及腹痛等前驱症状。纤维蛋白沉积导致小血管阻塞。HUS 无发热及中枢神经系统受累，凭此可与 TTP 鉴别。血浆置换可能有益，肾功能的预后一般是差的。

妊娠毒血症

先兆子痫的特征：高血压、蛋白尿、水肿、消耗性凝血紊乱、钠潴留、高尿酸血症和反射亢进；进一步发展可至子痫。肾小球的肿胀和/或缺血造成肾功能不全。可以发生凝血异常和急性肾衰竭。治疗包括：卧床休息，镇静，用硫酸镁控制神经系统症状，应用血管扩张剂和其他证明对孕期及婴儿分娩是安全的抗高血压药物控制血压。

血管炎

在结节性多动脉炎(PAN)、变应性血管炎、Wagener 肉芽肿和其他形式的血管炎中，肾脏并发症频发并且严重。治疗主要针对原发病。

镰状细胞肾病

肾脏髓质的高渗和相对缺氧、直小血管血流缓慢可致细胞镰状化。发生乳头坏死、皮质梗死、小管功能异常（肾源性糖尿病尿崩症）、肾小球疾病、肾病综合征等一系列并发症，终末期肾病罕见。

148 肾结石

肾结石很常见，发病率约1%，50%以上的病人可再发。由于低容量、一些成分过度排泌和其他一些降低溶解性的因素（如尿pH）使尿中不可溶成分过饱和，这是结石形成的开始。大约75%的结石为钙盐结石（大部分是草酸钙、磷酸钙和其他混合性结石），15%为鸟粪石（磷酸胺镁），5%为尿酸结石，和1%胱氨酸结石。根据代谢紊乱不同而生成不同。

症状和体征

肾盂结石可无症状或仅引起血尿；作为通路，阻塞可发生在尿路集合系统的任何部位。结石引起的阻塞可导致剧烈疼痛，经常可放射至腹股沟，有时可伴有强烈的内脏症状（如恶心、呕吐、出汗、头晕目眩）、血尿、脓尿、尿路感染（UTI），肾积水少见。鹿角状结石与具有裂解尿素能力的微生物（变形菌、克雷白杆菌、普罗威登斯菌、摩根菌和其他菌）引起的再发尿路感染有关。

结石构成

大部分结石成分为草酸钙，这可能与高钙尿、高草酸盐尿有关。高钙尿可见于高钠饮食、应用襻利尿剂、远端（Ⅰ型）肾小管酸中毒（RTA）、肉状瘤病、Cushing综合征及与高钙血症相关的情况（如原发性甲状旁腺功能亢进、维生素D应用过量、乳碱综合征）或为特发性的。

高草酸尿症 可见于肠（尤其回肠）吸收不良综合征（如炎症性肠病，胰腺炎），因为钙被肠腔内脂肪酸结合而形成皂状物，使游离草酸被吸收（然后经泌尿道排出）。在下列情况下可形成草酸钙结石：(1)尿道枸橼酸盐缺乏：由于分泌减少所致，枸橼酸盐可抑制结石的形成。和(2)高尿酸尿（见下）。磷酸钙结石相比更少见，而且倾向于发生在高尿pH时(7～8)，通常与完全或不完全的Ⅰ型肾小管酸中毒有关。

鸟粪石结石 通常发生在裂解尿素的微生物引起的感染时，在集

合系统形成结石。鸟粪石是形成鹿角状结石及引起阻塞的主要成分。危险因素包括:既往 UTI(尿路感染),非鸟粪石疾病,留置尿管,神经原性膀胱(如糖尿病或多发硬化)和器械检查。

尿酸结石 当脱水和呈酸性尿 pH 值时,尿中尿酸饱和情况下易形成尿酸结石。如骨髓增生性疾病(尤其化疗后)、痛风、急性和慢性肾衰竭、经环孢霉素 A 治疗后常常发生高尿酸血症和高尿酸尿,此时如尿量减少,则有发生结石的危险。无高尿酸血症的高尿酸尿者,可能与某些药物有关(如丙磺舒、大剂量的水杨酸盐)。

胱氨酸结石 此为罕见的遗传性缺陷所致。由于肾、肠转运障碍,导致胱氨酸过度分泌。在儿童期就发生结石,且是鹿角状结石的罕见原因;有时可导致终末期肾病。当尿液为酸性时更易形成结石。

检查

尽管一些人提倡第一次发生结石后应进行一次全面检查,但其他人认为仅在有结石复发的证据或没有明显原因(如夏天液体摄入少伴明显脱水)发生结石时才需进行全面的评价。表 148-1 列出了对非复杂性肾脏结石的门诊患者应进行的合理检查。

表 148-1 门诊肾脏结石病人的检查

1. 饮食和液体摄入情况
2. 用药史和体格检查,集中在系统性疾病
3. 腹部平片检查
4. 血清化学检查:尿素氮、肌酐、尿酸、钙、磷、氯、碳酸氢盐
5. 定时的尿液收集(至少平时的一天及周末的一天):肌酐、钠、钾、尿素氮、尿酸、钙、磷、草酸盐、枸橼酸盐、镁

Rx 治疗

肾结石的治疗通常是基于发病概率(草酸钙为最常见)或临床情况的经验性治疗。有时候,结石可被复原并分析其成分。建议进行结石的分析,尤其是对于有复杂情况或复发结石的患者。不管何种类型的结石,建议增加每日液体的摄入,至少达到 2.5～3 升/日。一般来讲,对于伴有草酸钙结石的患者,保守治疗(也就是低盐、低脂、适度蛋白质的摄入)是有益于健康的,对病情不复杂的肾结石患者也是可取的。与先前的假设不同,饮食中钙的摄入并不是结石的危险因素;相反,饮食中的钙可以减少草酸盐的吸收,从而降低结石的风险。表 148-2 列出了对于复杂或复发肾结石的治疗。

表 148-2　肾结石的特殊治疗

结石类型	调整饮食	其　　他
草酸钙结石	增加液体摄入 适度的钠摄入 适度的草酸盐摄入 适度的蛋白质摄入 适度的脂肪摄入	补充枸橼酸盐（钙或钾盐>钠） 消胆胺或其他对于脂肪吸收不良的治疗 高尿钙时予噻嗪类利尿剂 高尿酸尿时给予别嘌呤醇
磷酸钙结石	增加液体摄入 适度的钠摄入	高尿钙时给予噻嗪类利尿剂
鸟粪石结石	增加液体摄入；如果存在草酸钙结石的证据治疗同草酸钙结石	孟德立胺和维生素 C 或每日抑制性的抗生素治疗（如三甲氧苄二氨嘧啶-磺胺甲噁唑）
尿酸结石	增加液体摄入 适度的蛋白质摄入	别嘌呤醇
胱氨酸结石	增加液体摄入	碱化治疗，青霉胺

注：钠的排泌与钙的排泌有关

149　尿路梗阻

尿路梗阻（UTO）是肾衰竭（RF）的潜在可逆病因，因此在所有急性肾衰竭或慢性肾衰竭急性加重的患者均应想到这一疾病。UTO 的后果取决梗阻的时间、严重程度以及梗阻是单侧还是双侧。UTO 可发生在自集合管至尿道的任何部位。它好发于：女性（肾盂肿瘤）、老年男性（前列腺疾病）、糖尿病病人（肾乳头坏死）、伴有神经疾病（脊髓损伤或多发硬化，有神经原性膀胱），或患有腹膜后淋巴结病或纤维化者、膀胱输尿管返流、肾结石或其他可引起功能性尿潴留的因素（如应用抗胆碱能药物）者。

临床表现

可有疼痛（结石引起梗阻时），但不常见。在男性患者常有频发的前列腺疾病史，体格检查在下腹部叩诊可发现膀胱区增大。其他表现依赖于临床情况。前列腺肥大可通过直肠指诊诊断。女性患者，双合诊可发现肾盂或直肠肿块。怀疑有 UTO 的肾衰竭患者检查见图 149-1。实验室检查可见明显的血尿素氮、肌酐水平升高。若梗阻时间

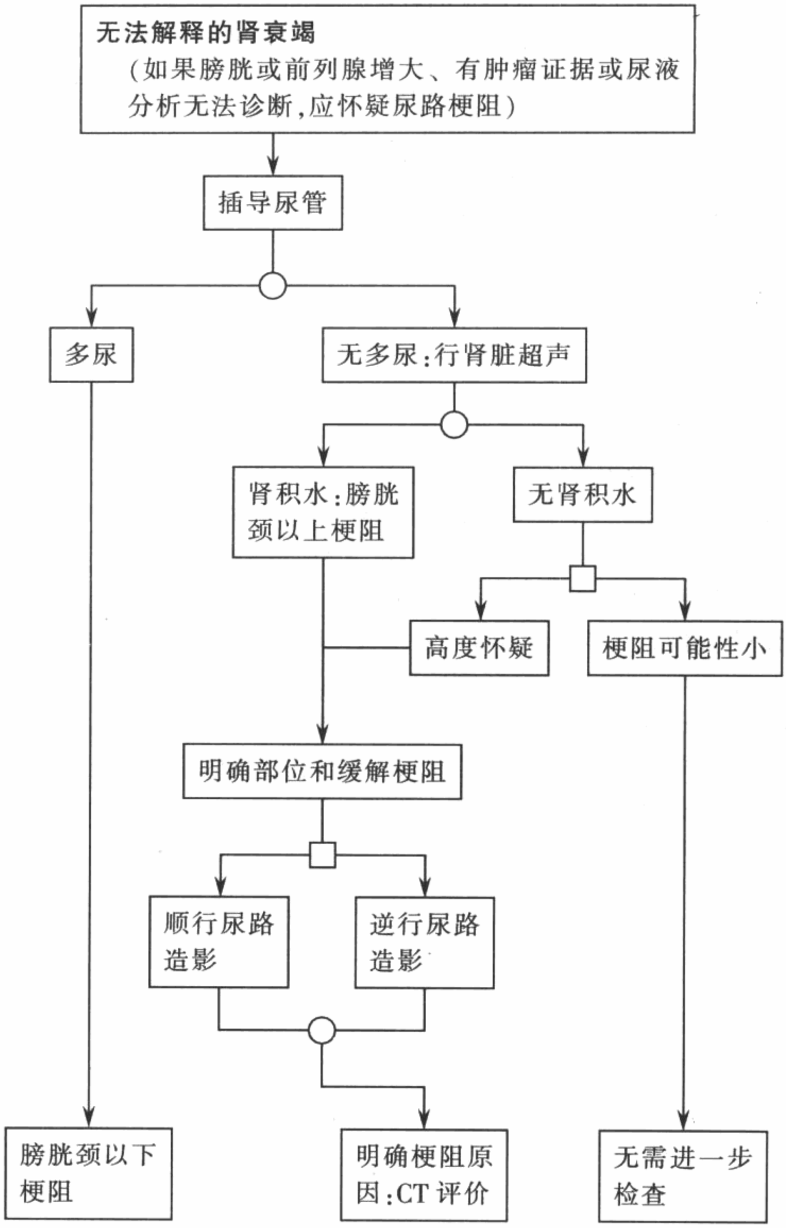


图 149-1　怀疑有尿路梗阻的肾衰竭患者诊断思路,圆圈表示诊断规程,方框表示基于所获取的资料做出的临床决策

长到一定情况下,可出现肾小管间质疾病(如高钾、阴离子间隙正常的代谢性酸中毒,轻度高钠血症)。尿液检查经常是正常或有少量细胞,很少见大量蛋白尿。不透光结石(除了尿酸结石)可以通过腹平片发现。

超声检查可以评价肾积水的程度和肾实质的完整性。CT 或静脉肾盂造影可对梗阻进行定位和评价其程度。肾盏扩张常见，但在过急发生的阻塞、肿瘤或腹膜后纤维化包裹上尿道或由于内在原因存在鹿角状结石的情况下，可无肾盏扩张。肾脏大小可提示梗阻时间的长短。应注意，单侧尿路梗阻可被延误且较严重(最终可导致梗阻侧肾脏功能丧失)，因为无体格检查和实验室测定异常的线索。

治疗

尿路梗阻(UTO)引起的急性肾衰竭的治疗取决于：(1)梗阻的水平(上尿路 vs 下尿路)，和(2)梗阻的速度及其临床后果，包括肾功能不全和感染。造成的尿路梗阻的良性病变包括膀胱出口梗阻和肾结石，这些可采取保守治疗，包括放置 Foley 导管和静脉输液治疗。通过以上方式，大部分病例的梗阻可缓解。

在非常严重的病人，肿瘤是引起 UTO 的最常见原因。若技术许可，膀胱镜下放置支架是最好的办法。另外，放置肾造瘘管引流也可能是需要的。当伴有肾盂肾炎或尿脓毒病的征象时，应给予抗生素治疗。当梗阻解除之后，应仔细监测水、电解质的情况。由于容量的过度负荷可出现生理性尿钠排泄/利尿。然而，可能存在不适当的尿钠排泄/利尿。因为：(1)尿素氮升高导致渗透性利尿；和(2)获得性的肾性尿崩症。有时可发展成严重的高钠血症。

(杨冰 译，王梅 校)

第11部分　胃肠疾病

150　消化性溃疡及相关疾病

消化性溃疡病(PUD)

PUD最常见于十二指肠球部(十二指肠球部溃疡—DU)以及胃部(胃溃疡—GU)。也可见于食管、幽门管、十二指肠襻、空肠、Meckel憩室。当"侵袭性"因素(胃酸、胃蛋白酶)强于粘膜"防御性"因素(胃粘液、碳酸氢盐、微循环、前列腺素、粘膜"屏障")时,在幽门螺杆菌(*H. pylori*)的作用下,PUD就会发生。

病因和危险因素　概述　*H. pylori*的主要作用:它是一种能产生尿素酶的螺旋状微生物,100%的十二指肠球部溃疡和80%的胃溃疡病人的胃窦粘膜可以发现定植的*H. pylori*。正常人(随年龄增长检出率增加)和社会经济地位低的人群也可以发现这种细菌,组织学证据显示,Hp与急慢性胃炎密切相关,多年后可以导致萎缩性胃炎和胃癌。另外一个能引起溃疡的原因是非甾体抗炎药(NSAIDs),此时发病与*H. pylori*无关。有不超过1%的溃疡是由胃泌素瘤引起的(Zollinger-Ellison综合征)。其他危险因素包括:遗传(是否能引起壁细胞数量增加尚未明确)、吸烟、高钙血症、肥大细胞增多症、O型血(含有可能与Hp连接的抗原)。不确定因素有:精神紧张、咖啡、酒精。

DU　轻度胃酸分泌过多可由下列因素导致:(1)胃泌素分泌过多可能原因有两种:(a)炎症细胞释放细胞因子刺激胃窦部G细胞;(b)D细胞分泌生长抑素减少,二者均为*H. pylori*感染所致。(2)胃泌素刺激壁细胞总数增加引起胃酸分泌增加。在根除*H. pylori*之后这些异常可以很快恢复。但是,有些病人在根除Hp之后很长时间在外源性胃泌素刺激下胃酸最大分泌量持续轻度增加,提示胃酸分泌增加可能部分是由遗传引起的。*H. pylori*也会引起血清胃蛋白酶原水平增加。胃酸分泌增多及胃排空过快可引起胃粘膜斑片化生,导致Hp感染,Hp的毒性产物引起十二指肠粘膜防御能力减弱。其他危险因素包括糖皮质激素、NSAIDs、慢性肾功能不全、肾移植、肝硬化、慢性肺部疾病。

GU　*H. pylori*也是GU的主要原因。GU病人胃酸分泌速度常为正常或减低可能反应了GU患者感染*H. pylori*年龄比DU要早。

十二指肠内容物(包括胆汁)反流引起的胃炎可能是另一病因。长期服用水杨酸盐或NSAID引起了15%～30%的GU,并且增加了出血和穿孔的危险。

临床表现 DU 餐后90分钟到3小时出现上腹部烧灼样疼痛,常为夜间痛,进食可减轻疼痛。

GU 进食不能缓解上腹部烧灼样疼痛,或者使疼痛加重;食欲减退,厌食,体重减轻(40%的病人)。个体之间表现差异很大。相似的症状可能发生在没有证实消化性溃疡的病人("非溃疡性消化不良");对标准化治疗效果较差。

并发症 出血、梗阻、穿透性病变引起急性胰腺炎、穿孔、难治性溃疡。

诊断 DU 内镜或上消化道钡餐X线检查。

GU 内镜检查排除恶性溃疡(细胞刷检,溃疡边缘6块以上活检标本)。X线表现提示恶性病变:溃疡位于肿块之内,溃疡周围粘膜皱襞中断,大溃疡(>2.5～3cm)。

***H. pylori* 检测** 检测血清抗体(便宜,不做内镜检查时也可检测);胃窦活检组织快速尿素酶试验(需要内镜检查时)。必要时尿素呼气试验常用来明确 *H. pylori* 是否根除(表150-1)。

表150-1 *H. pylori* 检测试验

试验	敏感度/特异度,%	评价
有创性检查(内镜/必要时活检)		
快速尿素酶试验	80～95/95～100	简单;近期使用PPI、抗生素及铋剂者有假阴性存在。
组织学检查	80～90/>95	需要病理检查及染色;能提供组织学信息。
细菌培养	—/—	耗时,较贵,有赖于经验;能确定抗生素敏感性。
无创性检查		
血清学检查	>80/>90	便宜,易行;在疾病早期无用。
尿素呼气试验	>90/>90	简单,快速;疾病早期可行;近期治疗者有假阴性(见快速尿素酶试验)。

注解:PPI,质子泵抑制剂

℞ 治疗

药物治疗

目的:减轻疼痛,愈合溃疡,防治并发症。对于 GU 病人则要排除恶性病变(内镜检查是否愈合)。由于现代药物的出现,饮食控制已无必要;停用 NSAIDs 药物;吸烟可防碍溃疡愈合,应予戒烟。根除 *H. pylori* 能明显降低溃疡复发几率,所有 DU、GU 合并 *H. pylori* 感染者均应根除(表 150-2)。抑酸治疗。标准药物(H_2 受体阻滞剂,硫糖铝,制酸药)能在 6 周内愈合 80%～90%的 DU 和 60%的 GU;奥美拉唑能使溃疡更快愈合(20mg/天)。

外科治疗

出现并发症时(持续或者反复出血,梗阻,穿孔)或者少见情况如难治性溃疡(首先要筛查不明显的 NSAID 用药者及胃泌素瘤)需要外科手术。DU 的治疗见表 150-3。GU 要做胃次全切除术。

表 150-2 *H. pylori* 感染根除治疗建议用药

药　　物	剂　　量
三联药物治疗	
1. 次水杨酸铋加	2 片 qid
甲硝唑加	250mg qid
四环素[a]	500mg qid
2. 雷尼替丁枸橼酸铋加	400mg bid
四环素加	500mg bid
克拉霉素或甲硝唑	500mg bid
3. 奥美拉唑(兰索拉唑)加	20mg bid(30mg bid)
克拉霉素加	250mg 或 500mg bid
甲硝唑[b]	或 500mg bid
阿莫西林[c]	1g bid
四联药物治疗	
奥美拉唑(兰索拉唑)	20mg(30mg)每天
次水杨酸铋	2 片 qid
甲硝唑加	250mg qid
四环素	500mg qid

[a]替代药:可用提前包装好的 Helidac

[b]替代药:可用提前包装好的 Prevpac

[c]可选择甲硝唑或阿莫西林中的一种,不要都用

表 150-3 十二指肠溃疡的外科手术治疗

术式	复发率	并发症率
迷走神经切断术＋胃窦切除术（毕Ⅰ式或Ⅱ式）[a]	1%	最高
迷走神经切断及幽门成型术	10%	居中
壁细胞（胃近端，高选择性）迷走神经切断术	≥10%	最低

[a] 毕Ⅰ式，胃十二指肠切除术；毕Ⅱ式，胃空肠切除术

外科手术治疗的并发症 （1）输入襻梗阻（毕Ⅱ式），（2）胆汁反流性胃炎，（3）倾倒综合征（胃排空过快伴腹痛＋餐后血管收缩症状），（4）迷走神经切断术后腹泻，（5）胃石，（6）贫血（铁，B_{12}，叶酸吸收不良），（7）吸收不良（胃内容物，胰液，胆汁混合不良；细菌过度繁殖），（8）骨软化症和骨质疏松（维生素D和Ca吸收不良），（9）残胃癌。

诊断思路

最佳方案尚未确定。*H. pylori* 的血清检测，如果存在细菌，治疗时要做费用-疗效分析。其他方案包括抑酸治疗，治疗失败时行内镜检查，或者所有病人开始时均行内镜检查。

胃病

腐蚀性胃病 阿司匹林、其他NSAIDs药物及严重应激（烧伤、脓毒征、创伤、手术、休克、呼吸衰竭、肾功能衰竭、肝功能衰竭）可引起出血性胃炎、胃多发腐蚀性损伤，一些新药由于不抑制胃粘膜前列腺素合成，危险性明显降低，如萘普酮、依托度酸。可能没有症状或有上腹不适、恶心、呕血、黑便。内镜检查可以明确诊断。

Rx 治疗

去除损伤因素，维持所需氧气及血供。对重症患者要防治应激性溃疡，可每小时口服液体抗酸药物（如maalox，30ml），静脉给予H_2-受体拮抗剂（如西米替丁，300mg一次给药＋37.5～50mg/小时静脉维持给药），或者同时给药，维持胃内pH＞4。或者口服硫糖铝悬液，1g，qid，不增加胃内pH值，降低了由于液体抗酸药物引起的吸入性肺炎的危险。米索前列醇，200μg口服，qid。或者在使用NSAID时给予强抑酸药以防治NSAID引起的溃疡。

慢性胃炎 组织学表现为炎性细胞，主要是淋巴细胞和浆细胞浸润及中性粒细胞减少。在病程早期病变局限于粘膜固有层(浅表性胃炎)。随病情进展，腺体被破坏，变为萎缩性胃炎。最后阶段为胃萎缩，粘膜变薄，浸润稀疏。慢性胃炎可按主要累及部位分类。

A 型胃炎 主要累及胃体，相对少见。一般无症状，多见于老年人；可能有免疫机制参与发病，伴胃酸缺乏、恶性贫血、胃癌发病率增加(内镜筛查的价值尚未明确)。超过 90%的病例可检测到壁细胞抗体。

B 型胃炎 主要累及胃窦，*H. pylori* 感染引起。常无症状，但可表现为消化不良。也可引起萎缩性胃炎、胃萎缩、胃淋巴滤泡及低度恶性胃 B 细胞淋巴瘤。早期感染、营养不良、低胃酸分泌与全胃炎(包括胃体)及胃癌发病率增加有相关性。根除 *H. pylori*(表 150-2)并非常规治疗，除非有消化性溃疡或低度恶性 MALT 淋巴瘤。

特殊类型的胃病及胃炎 酒精性胃病(粘膜下出血)、Ménétrier 病(肥大性胃病)、嗜酸细胞性胃炎、肉芽肿性胃炎、克罗恩病。肉瘤样，感染性(结核，梅毒，真菌，病毒，寄生虫)，假性淋巴瘤，放射性、腐蚀性胃炎。

ZOLLINGER-ELLISON(Z-E)综合征(胃泌素瘤)

严重的、难治性、不典型部位的及伴随腹泻的溃疡要考虑到此病。胃泌素瘤常位于胰腺或十二指肠，可为多个，生长缓慢：>60%为恶性；25%伴 MEN1，即多发性内分泌腺瘤病 1 型(胃泌素瘤，甲状旁腺机能亢进症，垂体瘤)，肿瘤常位于十二指肠，体积小，多中心，转移到胰腺的比肝脏多见，局部淋巴结转移多见。

诊断 可疑诊断 基础酸分泌量>15mmol/小时；基础酸/最大酸分泌量>60%；内镜及上消化道 X 线检查可见粘膜皱襞肥大。

明确诊断 血清胃泌素>1000ng/L 或静脉注射促胰液素后胃泌素上升 200ng/L，必要时静脉注射钙剂后上升 400ng/L(表 150-4)。

表 150-4 鉴别诊断试验

疾病	胃泌素	胃泌素反应	
		静脉注射促胰液素	进食
DU	N(≤150ng/L)	NC	轻度↑
Z-E	↑↑↑	↑↑↑	NC
胃窦 G(胃泌素)细胞增生	↑	↑,NC	↑↑↑

注：N，正常；NC，无变化

鉴别诊断 *胃酸分泌增加* Z-E综合征，胃窦G细胞增生或机能亢进(幽门螺杆菌引起)，保留胃窦的胃切除术，肾功能衰竭，大部分小肠切除，慢性胃出口梗阻。

胃酸分泌正常或减少 恶性贫血，慢性胃炎，胃癌，迷走神经切断术，嗜铬细胞瘤。

Rx 治疗

评价长期治疗效果及不适于手术治疗病人，奥美拉唑的用法为初始剂量60mg每日晨服，增加到下次服药前最大胃酸分泌量<10mmol/小时；后期剂量常减少。同位素标记的奥曲肽扫描已经作为检测原发肿瘤及转移的最敏感的方法；超声内镜可以作为补充手段。腹腔镜可以探查病变及切除原发肿瘤，可能时行单个转移灶切除。MEN1型病人肿瘤常为多个，且难以切除；需要先治疗甲状旁腺机能亢进(高胃泌素血症也会改善)。对于不能切除的肿瘤，壁细胞迷走神经切断术能增加药物控制溃疡的疗效。对转移瘤的化疗能控制症状(如链唑霉素，5-氟尿嘧啶，阿霉素，或干扰素 α)；有效率为40%。

151 炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease，IBD)是一种原因不明的累及胃肠道的慢性炎症性疾病。其发病的高峰年龄在15～30岁和60～80岁，而症状发作则可在任何年龄。IBD的发病机制涉及免疫细胞被不明刺激物(微生物，食物成分，细菌或自身抗原)激活而导致细胞因子和炎性介质释放。其发病的遗传学因素体现在IBD患者一级亲属的发病危险升高、克罗恩病的病变部位和临床过程。已有报道的相关基因包括日本溃疡性结肠炎患者中发现的HLA-DR2基因，克罗恩病的相关基因即位于16号染色体的NOD2基因。其他提示有可能参与发病的因素有70%的溃疡性结肠炎患者血清抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阳性，克罗恩病患者有肉芽肿性血管炎的表现。IBD急性发病的诱因可能有感染、非甾体抗炎药、应激等。溃疡性结肠炎常在戒烟后发病。

溃疡性结肠炎(UC)

病理学 慢性粘膜炎症，常表现为累及直肠的连续性病变(病变之间无正常粘膜)，病变范围不一；组织学特征包括上皮损害、炎症、隐窝脓肿和杯状细胞消失。

临床表现 腹泻伴粘液血便，发热，腹痛，里急后重，体重下降；病情严重程度因人而异(大部分病例呈轻度，局限于直肠乙状结肠)。重症病例可伴脱水、贫血、低钾血症、低白蛋白血症。

并发症 中毒性巨结肠，结肠穿孔，癌变。癌变的危险因素和病变范围和病程长短有关，常在癌变之前或与癌变同时出现不典型增生，监控结肠镜活检可能发现上述病变。

诊断 乙状结肠镜或结肠镜下的特点有粘膜红斑，呈颗粒状，脆性增加，渗出，出血，溃疡，炎性息肉(假性息肉)。钡灌肠可见结肠袋消失，粘膜不规则，溃疡。

克罗恩病(CD)

病理学 全胃肠道任何部位均可受累，常见为末段回肠和/或结肠。病变呈透壁性炎症，肠壁增厚，线状溃疡和粘膜下增厚所致的铺路石样改变。病变分布不连续(跳跃性分布)。组织学特征包括透壁性炎症，肉芽肿(常不出现)，裂隙样溃疡，瘘管。

临床表现 发热，腹痛，腹泻(常不伴血便)，乏力，体重下降，儿童者可见发育迟缓，急性回肠炎者症状类似阑尾炎，肛门直肠裂，瘘管，脓肿。临床过程可分为三类：(1)炎症；(2)狭窄；(3)瘘管形成。

并发症 肠梗阻(水肿或纤维化所致)，中毒性巨结肠及肠穿孔少见。肠道与肠道、膀胱、阴道、皮肤或软组织之间形成瘘管，常伴脓肿。因胆汁盐吸收不良可致胆固醇性胆结石和/或草酸盐性肾结石。肠道恶性肿瘤，淀粉样变性。

诊断 乙状结肠镜或结肠镜，钡灌肠，上消化道和小肠-结肠序列造影均有助于诊断。常见表现有粘膜隆起结节，肠壁僵硬，较深或纵形溃疡，铺路石样改变，跳跃性病变，狭窄，瘘管。CT可见肠壁增厚，结肠环粗糙或脓肿形成。

鉴别诊断

感染性小肠结肠炎 志贺杆菌，沙门氏菌，弯曲杆菌，耶尔森菌(急性回肠炎)，类志贺毗邻单胞菌，吸水性产气单胞菌，大肠杆菌O157：H7型，淋球菌，性病淋巴肉芽肿，难辨梭状芽胞杆菌(假膜性肠炎)，结核杆菌，阿米巴，巨细胞病毒，艾滋病病毒。

其他 缺血性肠病，阑尾炎，憩室炎，放射性小肠结肠炎，胆汁盐吸收不良性腹泻(回肠切除术后)，药物性结肠炎(如非甾体抗炎药)，出血性结肠病变(如肿瘤)，肠易激综合征(不伴出血)。显微镜下(淋巴细胞性)结肠炎，指结肠镜下所见正常，但组织活检可见浅层结肠上皮炎症，其中胶原性结肠炎(表现为慢性水样腹泻)可见结肠上皮下层增厚，胶

原浸润，其对氨基水杨酸和糖皮质激素的治疗反应不一。

肠外表现(UC 和 CD)

1. 关节：外周关节炎-病变活动性与肠道病变平行；强直性脊柱炎和骶髂关节炎(HLA-B27 相关性)-病变活动性和肠道病变无关。

2. 皮肤：结节性红斑，口疮样溃疡，坏疽性脓皮症，皮肤克罗恩病。

3. 眼：巩膜外层炎，虹膜炎，葡萄膜炎。

4. 肝脏：脂肪肝，"胆管周围炎"(肝内硬化性胆管炎)，原发性硬化性胆管炎，胆管癌，慢性肝炎。

5. 其他：自身免疫性溶血性贫血，静脉炎，肺栓塞(高凝状态)。

Rx 治疗(见表 151-1)

支持治疗 轻度患者应用止泻药(苯乙哌啶，阿托品和洛哌丁胺)。重症患者给予静脉补液和输血。肠外营养和肠内要素饮食在 CD 的早期治疗有效，但当恢复饮食后复发率高，故不应代替药物治疗。支持治疗对于营养不良患者的手术前准备有重要作用。精神上的支持。

柳氮磺胺吡啶和氨基水杨酸 柳氮磺胺吡啶的活性成分是与磺胺载体相连的 5-氨基水杨酸(5-ASA)。其对轻到中度患者的结肠病变有效(1-1.5g，PO，qid)，只对 UC 患者的维持缓解治疗有效(500mg，PO，qid)。其毒副作用(主要由磺胺成分引起)分为以下几类：剂量相关性——恶心、头痛、偶见溶血性贫血，减低药物剂量时可能缓解；异质性——发热，皮疹，粒细胞减低，胰腺炎，肝炎等；混杂类——精子减少症。新型的氨基水杨酸制剂具有和柳氮磺胺吡啶相同的药效，而副作用更少。灌肠剂含有 4g 的 5-ASA(美沙拉嗪)，可用于远端 UC 患者，用量为每晚 1 次保留灌肠直到病情缓解，然后改为每两天一次和每三天一次。栓剂含有 500mg 的 5-ASA，可用于直肠炎患者。

糖皮质激素 用于重症患者以及 CD 的回肠或回肠结肠病变。泼尼松，40～60mg，PO，qd，然后逐渐减量；氢化可的松静脉滴注，用于住院患者，100mg，tid 或等量换算；ACTH(促肾上腺皮质激素)静脉滴注，120U，qd，可能对于首次发病的 UC 效果更好。泼尼松晚间保留灌肠用于直肠乙状结肠炎患者。糖皮质激素的众多副作用限制了其长期应用。

免疫抑制剂 硫唑嘌呤，6-巯基嘌呤(6-MP)，剂量从 50mg，PO，qd 开始，分别可至 2.0 或 1.5mg/kg，qd。用于有激素使用禁忌、难治性或并发瘘管的 CD 患者(可能需要 2～6 个月治疗可起效)。毒副作用有免疫抑制，胰腺炎，致癌作用。孕妇禁用。

表 151-1　IBD 的药物治疗

溃疡性结肠炎:活动期				
	轻　度	中　度	重　度	暴发型
远端病变	5-ASA 口服和/或灌肠	5-ASA 口服和/或灌肠 糖皮质激素灌肠 口服糖皮质激素	5-ASA 口服和/或灌肠 糖皮质激素灌肠 口服或静脉应用糖皮质激素	静脉应用糖皮质激素 静脉应用 CSA
弥漫病变	5-ASA 口服或灌肠	5-ASA 口服和/或灌肠 糖皮质激素灌肠 口服糖皮质激素	5-ASA 口服和/或灌肠 糖皮质激素灌肠 口服或静脉应用糖皮质激素	静脉应用糖皮质激素 静脉应用 CSA
溃疡性结肠炎:维持治疗				
远端病变	5-ASA 口服和/或灌肠 6-MP 或硫唑嘌呤			
弥漫病变	5-ASA 口服和/或灌肠 6-MP 或硫唑嘌呤			

续表

克罗恩病:活动期

轻-中度	重　度	肛周病变或瘘管形成
5-ASA 口服或灌肠	5-ASA 口服或灌肠	甲硝唑和/或环丙沙星
甲硝唑和/或环丙沙星	甲硝唑和/或环丙沙星	硫唑嘌呤或 6-MP
口服糖皮质激素	口服或静脉应用糖皮质激素	英夫利昔单抗
硫唑嘌呤或 6-MP	硫唑嘌呤或 6-MP	静脉应用环孢菌素 A
英夫利昔单抗	英夫利昔单抗	
	TPN 或要素饮食	
	静脉应用环孢菌素 A	

克罗恩病:维持治疗

炎　症	肛周病变或瘘管疾病
5-ASA 口服或灌肠	甲硝唑和/或环丙沙星
甲硝唑和/或环丙沙星	硫唑嘌呤或 6-MP
硫唑嘌呤或 6-MP	

甲硝唑 对结肠 CD(500mg PO bid)和难治性肛周 CD(10～20mg/kg PO qd)有效。毒副作用有外周神经病变，金属味，致癌作用。孕妇禁用。其他的抗生素(如环丙沙星，500mg，PO，bid)可能对末端回肠和肛周 CD 有作用，静脉广谱抗生素用于暴发型结肠炎和脓肿形成。

其他 环孢素 A 4mg/(kg・d)，静脉应用 7～14 天，对于重症 UC 和难治性 CD 瘘管可能有效。其他正在实验过程中的药物还包括甲氨蝶呤、氯奎、鱼油、尼古丁等。

外科治疗 UC：结肠切除术(治疗性的)适用于难治性病变，中毒性巨结肠(经积极药物治疗 24～48 小时仍无效者)，癌变，不典型增生。回肠袋肛门吻合术可作为结肠 UC 的手术选择但对于 CD 和老年病人禁用。CD：手术切除适用于固定肠梗阻(和狭窄成形)，脓肿，持续性的有症状的瘘管，难治性病变。

152 结肠和肛门直肠疾病

肠易激综合征(IBS)

肠易激综合征是临床上常见的胃肠道疾病，以排便习惯改变、腹痛及缺乏可检测到的组织病理学改变为特征。其临床表现分为三型：(1)痉挛型(慢性腹痛和便秘)；(2)便秘、腹泻交替；(3)慢性无痛性腹泻。

病理生理学 对机械刺激的内脏痛觉过敏常见。已报道的异常包括静息时以及回应压力、胆碱能药物、胆囊收缩素时的结肠动力改变；小肠动力改变；内脏感觉增强(对肠管扩张的痛阈下降)；以及肠管的外源性神经分布异常。来就诊的 IBS 患者常有精神异常，如抑郁，癔病，强迫征等。对特殊食物的不耐受及末端回肠对胆汁酸吸收障碍是一部分病人的病因。

临床表现 多于 30 岁以前发病；女性多见，女：男＝2：1；腹痛和大便习惯改变。伴随症状常包括腹胀、排便后腹痛缓解、腹痛时大便次数增多、腹痛时稀便、粘液便及便不净感。相关的症状还有糊状、带状或者细杆状便，烧心、腹胀、背痛，乏力，衰弱，心悸，尿频。

诊断 IBS 是一种排他诊断。表 152-1 显示的是罗马标准。肠镜及钡剂 X 线造影有助于除外炎症性肠病及恶性肿瘤，并需除外贾第鞭毛虫病，小肠乳糖分解酶缺乏及甲状腺功能亢进征。

表 152-1 IBS诊断标准(罗马Ⅱ标准)

在过去12个月内至少累计有12周(可以是非连续的)存在腹部不适或腹痛;并伴有下列特点中至少2项:
1. 症状在排便后缓解;
2. 症状发生伴随排便次数改变;
3. 症状发生伴随粪便性状改变。

Rx 治疗

安心和支持的医患关系,避免压力和诱因,注意饮食(纤维,欧车前提取物,例如欧车前亲水胶一汤匙 Qd 或 Bid);对腹泻型,可试用洛哌丁胺(2片每天上午口服及1片每次稀便后口服,最大剂量至8片/天,然后用滴定法测量药物浓度);复方苯乙哌啶(止泻宁)(可至2片口服 Qid),或消胆胺(可至1袋与水相混后口服 Qid);对腹痛型,抗胆碱能药物(例如盐酸双环胺10~40mg口服 Qid),或莨菪碱如 Levsin 1~2片口服 Q4h。阿米替林25~50mg口服 Qhs 或其他小剂量抗抑郁药可能缓解疼痛。选择性五羟色胺重吸收抑制剂如帕罗西汀在便秘为主型病人中的作用正在评价,五羟色胺受体激动剂如盐酸阿洛司琼在腹泻为主型病人中的作用正在评价。促进动力的5HT-4受体激动剂,替加色罗,推荐以便秘为主型病人使用。心理治疗、催眠疗法对严重难治性病人可能有效。

憩室病

在滋养动脉穿过的地方粘膜穿过肌层形成疝或囊样突出,可能病因为腔内压力增高及低纤维饮食,最好发部位为乙状结肠。

临床表现

1. 无症状(钡灌肠或肠镜时发现)。

2. 疼痛:反复发作的左下腹痛,便后可以缓解;便秘、腹泻交替。诊断靠钡灌肠。

3. 憩室炎:疼痛,发热,排便习惯改变,结肠变得易脆,白细胞增多。当肠道混浊时CT最有利于证实并分期。(在那些经过药物治疗康复的病人,在4-6周内选择钡灌肠或肠镜检查除外肿瘤)。并发症:肠周脓肿、穿孔、肛瘘(瘘向膀胱、阴道、皮肤、软组织),肝脓肿,狭窄。常需要手术清除脓肿或经皮引流。

4. 出血:常发生在没有憩室炎的病人,好发于升结肠和左半结肠。如果持续出血,可行肠系膜动脉造影及动脉内注射垂体后叶素止血或

手术治疗(见 53 章)。

治疗

疼痛 高纤维饮食,欧车前提取物(例如 metamucil 1 汤匙口服 Qd 或 Bid),抗胆碱能药物(例如盐酸双环胺 10～40mg 口服 Qid)。

憩室炎 口服或静脉点滴抗生素(例如头孢西丁 2g 静点 Q6h 或亚胺培南 500mg 静点 Q6～8h);对非住院的病人,氨苄青霉素或四环素 500mg 口服 Qid(去脂肪饮食);对于难治性或频繁复发的病人,年轻的病人(年龄<50 岁),免疫功能低下的病人以及无法除外肿瘤的病人常需手术切除。

已经证实至少存在两处病变或对药物治疗反应缓慢的病人应该选择手术治疗,以去除病变肠段,控制败血症,去除梗阻或瘘管,恢复肠管的连续性。

小肠假性梗阻

频繁恶心、呕吐、腹痛、腹胀类似机械性肠梗阻;可能因为细菌过度生长合并脂肪泻。

病因 原发:家族性内脏神经病变,家族性内脏肌肉病变,特发性;继发:硬皮病,淀粉样变性,糖尿病,腹腔疾病,帕金森病,肌营养不良,药物,电解质紊乱,手术后。

治疗

对急性病变:用长管进行小肠减压。对细菌过度生长者口服抗生素(例如每个月口服甲硝唑 250mg,tid,四环素 500mg,qid,或环丙沙星 500mg,bid 1 周,通常轮流服用至少 2 种抗生素)。避免手术。对难治性病人,可行长期肠外静脉高营养治疗。

血管病变(小肠和大肠)

肠系膜缺血的机制 (1)闭塞性:栓塞(房颤、心脏瓣膜病);动脉血栓(粥样硬化);静脉血栓(创伤,赘生物,感染,硬化,口服避孕药,抗凝血酶-Ⅲ缺乏,蛋白 S 或 C 缺乏,狼疮抗凝物,Ⅴ因子 leiden 突变,特发性);血管炎(系统性红斑狼疮,多发性动脉炎,类风湿性关节炎,Henoch-Schönlein 紫癜);(2)非闭塞性:高血压,心衰,心律失常,洋地黄(血管收缩剂)。

急性肠系膜缺血 脐周疼痛与压痛不成比例;恶心、呕吐、腹胀,胃

肠道出血，排便习惯改变。腹部X线片提示肠管扩张，气液平，具有特异性(粘膜下水肿)，但病程早期可正常。腹部体征提示肠道梗阻需要手术切除。对所有患者均应待血流动力学稳定后(避免使用血管加压素、洋地黄)早期进行腹腔和肠系膜动脉造影。动脉内血管扩张剂(例如罂粟碱)可用于抑制血管收缩。剖腹手术可用于恢复被栓子或血栓阻塞的小肠血流或切除坏死的肠管。手术后抗凝治疗可用于肠系膜静脉血栓，对动脉闭塞尚有争议。

慢性肠系膜供血不足 "腹绞痛"：饭后15～30分钟出现脐周钝痛、绞痛，持续数个小时；体重下降；间断腹泻。肠系膜动脉造影可用于评价是否可行旁路移植手术。

缺血性结肠炎 常由于非闭塞性疾病引起，伴有动脉粥样硬化。严重下腹痛，直肠出血，低血压。腹部X线片提示结肠扩张，具有特征性。乙状结肠镜提示粘膜下出血、易脆、溃疡；直肠通常不受累。保守治疗(口服，静脉输液)；手术切除梗阻部位或解除缺血后狭窄。

结肠血管发育不良

好发年龄>60岁，血管扩张，常发生于右半结肠，是引起高达40%慢性或复发性下消化道出血的病因。常合并有主动脉狭窄。靠动脉造影(小血管簇，引流静脉的早期和延长的混浊)或结肠镜(扁平、鲜红、蕨样病变)诊断。对出血病人，肠镜下电子或激光电凝，缝线结扎，动脉造影栓塞，或者必要时右半结肠切除(见53章)。

肛门直肠疾病

痔疮 由于痔静脉丛静水压升高(与大便形状改变、妊娠有关)。可能是外痔、内痔，栓塞，急性(下垂或绞窄)或出血。对疼痛者可用缓泻药或大便软化剂(欧车前提取物，二甲酸钠琥珀酸酯100～200mg/d)，用坐浴1～4次/天，需用淡褐色的敷料和止痛剂。出血者需用橡胶带结扎或注射硬化疗法。对严重或难治性病人则需手术切除痔疮。

肛裂 药物治疗同痔疮。使用0.2%的硝酸甘油药膏tid松弛肛管或肉毒杆菌毒素A至20U于肛裂每一边的内括约肌注射。难治性病人可手术切除肛门内括约肌。

肛门瘙痒征 病因常不清楚；可能因为卫生差、真菌或寄生虫感染。便后彻底清洗肛门，必要时可局部使用糖皮质激素，或使用抗真菌药物。

肛门湿疣(生殖器疣) 由性接触传播的乳头瘤病毒引起的疣状乳头瘤。可谨慎使用液氮或鬼臼毒素或病变内使用干扰素-α治疗。有复发倾向。

153 胆石症，胆囊炎和胆管炎

胆石症

胆结石主要分为两种：胆固醇性结石和胆色素结石。胆固醇结石包含了超过 50%的胆固醇水化物。胆色素结石中胆固醇含量小于 20%，主要是胆色素钙盐沉积所致。在美国 80%的胆结石是胆固醇结石，20%是胆色素结石。

流行病学 在美国每年都有一百万新发的胆石症患者。本病危险因素包括：人的种族/基因(南美的印第安人容易患本病)、肥胖、减肥、女性激素、年龄、回肠疾病、怀孕、Ⅳ型高脂血症以及肝硬化。

症状和体征 很多胆囊结石是“沉默的”比如说没有任何症状，只有当并发感染或者导致胆囊或者胆道梗阻才会产生相应症状。主要症状包括：(1)胆绞痛-一种突发的剧烈的右上腹痛或者上腹部痛；通常在餐后 30～90 分钟发生。持续数小时。偶尔可以放射到右侧肩胛或者背部。(2)恶心、呕吐。体检可表现为正常或者上腹部或者右上腹触痛。

实验室检查 偶尔，可以见到轻度的一过性的胆红素升高〔<85μmol/L(<5mg/dl)〕，通常是伴随胆绞痛出现的。

影像学 只有 10%的胆固醇结石是射线可以检测的，所以说超声是最佳的诊断手段，口服胆系造影很大程度上也已经被超声所替代，仅在判断胆管和胆囊排空上还有一定的作用。

表 153-1 胆道疾病的放射和影像学表现

腹平片：可有助于排除其他导致腹痛的原因(肠梗阻或者溃疡穿孔)，但对于胆道疾病的诊断没有用处。
超声：对于诊断胆石的敏感性和特异性都很高，扩张的胆管提示管道有梗阻。管壁内气体或者胆囊周围积液提示胆囊炎症或者感染。但不能绝对排除胆总管结石病。
核素检查：对于急性胆囊炎的诊断具有很高的灵敏度和特意度。
口服胆囊造影：很少用于胆囊结石的诊断，但可以帮助挑选出适合保守治疗的患者。
CT：对于高度怀疑肿瘤的病人非常有用。
ERCP(经皮肝穿刺逆行性胰胆管造影)：对于低位的胆道狭窄或者说胆道梗阻可以清楚地描述病变。也可以进行介入治疗。
经皮肝穿刺胆管造影：可以清楚地描述上段胆道狭窄。
胆道磁共振成像：可以将胰胆管清楚成像。
超声内镜：对于诊断壶腹部结石非常敏感

鉴别诊断 包括消化性溃疡(PUD),胃食管反流性疾病,肠易激综合征以及肝炎。

Rx 治疗

在无症状的病人,病情很少出现并发症以至于需要手术治疗的。胆囊切除术的适应证主要是:(1)有症状的病人(尤其是那些进行饮食控制仍然出现胆绞痛的病人);(2)之前就有胆石症的并发症的人;以及(3)发生并发症危险比较大的病人(钙化或者瓷胆囊)。胆囊结石直径大于3cm,或者胆囊因为结石而明显变大的患者都适合于手术。经腹腔镜行胆囊切除术创伤最小,是大多数需要进行胆囊切除的患者的最佳选择。口服药物溶石(熊去氧胆酸)在我们6～24个月的观察中发现,可以部分的或者全部溶解一些小的射线可以透过的结石。对于射线可透过的单独的结石体外超声波碎石并辅以溶石治疗,我们在一些病人身上发现是有效的。但是由于结石的复发的频率高,随着腹腔镜胆囊切除术的成功开展,溶石和碎石治疗的就仅限于那些不适合作胆囊切除术的病人。

急性胆囊炎

胆囊的急性感染经常是由于结石嵌顿引起胆道梗阻而导致的。

病因学 90%是结石性的,10%是非结石导致的。非结石性的胆囊炎出现并发症的几率高并常伴有严重的疾病(比如烧伤,昏迷,大的外科手术),禁食,营养过度供给导致胆囊淤滞,血管炎,胆囊或者是胆道肿瘤,某些胆囊感染(螺旋体、链球菌、寄生虫等),但是超过50%的病例没有明确的原因。

症状和体征 (1)胆绞痛(右上腹痛或者上腹痛)进行性加重;(2)恶心,呕吐、畏食并有(3)发热。体检可以发现右上腹触痛,20%的病人可以摸到右上腹包块。查Murphy征时可以发现深吸气的时候疼痛加重或者吸气停顿。

实验室指标 中性粒细胞,血胆红素,碱性磷酸酶,AST都会轻度升高。

影像学 超声可以发现胆结石,有时候可以发现胆囊周围的蜂窝织炎。放射性核素扫描(HIDA,DIDA,DISIDA等)可以发现胆道梗阻。

鉴别诊断 包括急性胰腺炎,阑尾炎,肾盂肾炎,消化性溃疡,肝炎以及肝脓肿。

并发症 脓肿形成,水肿,坏疽,穿孔,瘘管形成,胆囊结石梗阻,瓷

胆囊。

℞ 治疗

禁食、胃肠减压、静脉补充液体和电解质，止疼药（哌替定或者NSAIDS药物），以及抗生素（脲基类青霉素、氨卞青霉素＋舒巴坦、三代头孢；如果可能发生坏疽或者胆囊气肿则应当加用抗厌氧菌治疗，如果合并糖尿病或者有革兰阴性杆菌败血症的表现则应加用氨基糖甙类抗生素）70％的病人的急性症状会消失。手术的最佳时机取决于病人的病情稳定，一旦可以进行手术应当尽快进行。急诊胆囊切除适合于那些可能或者已经合并并发症的患者。延期手术适用于那些急诊手术有风险的或者病情尚不明确的病人。

慢性胆囊炎

病因学 胆囊的慢性感染；大部分伴有胆囊结石。也可以是急性/亚急性胆囊炎反复发作或者对胆囊壁的持续的机械刺激。

症状和体征 可以很多年没有症状也可以发展成为有症状的或者急性胆囊炎，或者以并发症为表现方式。

实验室检查 经常是正常的。

影像学 首选超声；常常可以显示胆囊结石，胆囊缩小（详见表153-1）。

鉴别诊断 消化性溃疡，食管炎，肠易激综合征。

℞ 治疗

有症状时推荐外科手术。

胆总管结石病/胆管炎

病因学 在胆石症病人，胆囊结石进入胆管占10％～15％；随着年龄而增加在胆囊切除术后残余的结石占1％～5％。

症状和体征 可以只是偶然发现，也可表现为胆绞痛，阻塞性黄疸，胆管炎以及胰腺炎。胆管炎常表现为发热，右上腹痛，以及黄疸（charcot三联征）。

实验室检查 血清胆红素、碱性磷酸酶以及转氨酶升高。胆管炎病人多有白细胞增多；血压常常升高。15％的病例中淀粉酶会有所升高。

影像学 可以通过术前的胆管造影或者ERCP诊断，也可在胆囊

切除手术中确诊。超声可以发现扩张的胆管，但对于胆管结石不敏感（详见表153-1）。

鉴别诊断 急性胆囊炎，肾绞痛，内脏穿孔，胰腺炎。

并发症 胆管炎，阻塞性黄疸，结石导致的胰腺炎，继发的胆汁性肝硬化。

治疗

经腹腔镜型胆囊切除以及ERCP可以减少胆总管切开取石术以及T管引流的需要量。内镜下乳头肌切开促使胆管结石排出是治疗普通胆管结石的治疗方法之一，尤其适用于老年人和高危病人。以下情况需要术前进行ERCP：(1)有黄疸或者胰腺炎病史者，(2)肝功能异常者以及(3)超声证实胆管扩张或者胆管结石者。胆管炎的治疗类似于急性胆囊炎：禁食补液，止疼，结石需要手术或者内镜下取出。

原发性硬化性胆管炎(PSC)

PSC是发生在胆管树内的硬化性炎症。

病因学 常与以下疾病并发：炎性肠病(70%的PSC伴有溃疡性结肠炎)，AIDS，与腹膜后纤维化伴发。

症状和体征 皮肤瘙痒，右上腹痛，黄疸，发热，体重下降，不适。也可以发展成为肝硬化并出现门脉高压。

实验室检查 通常是胆汁淤积的表现（胆红素以及碱性磷酸酶升高）。

放射检查/内镜检查 经肝脏或者内镜下胆管造影可以发现肝内外胆管的扩张和狭窄。

鉴别诊断 胆管癌，Caroli病（胆管的囊性扩张），肝片吸虫感染，包虫病以及蛔虫病。

治疗

没有满意的治疗。胆管炎的治疗上面以及提过了，消胆胺可以控制瘙痒症。补充维生素D以及钙可以减缓骨钙流失，糖皮质激素，甲氨蝶呤以及环孢素A并没有被证实有效。熊去氧胆酸可以改善肝功能，但并没有改善存活率。外科手术可以减轻胆道梗阻但是并发症发生率很高。发展到肝硬化终末期的病人可以进行肝移植。平均生存期：确诊后9～12年。年龄、胆红素水平、病理分期以及脾大与否均与预后有关。

154 胰腺炎

急性胰腺炎

根据急性胰腺炎的病理学表现不同可以分为水肿型胰腺炎和坏死型胰腺炎，前者病情较轻，为自限性；而在后者，胰腺的坏死程度与发病的严重程度及其全身表现密切相关。

病因学 在美国，最常见的病因是胆石症和饮酒。其他病因还包括腹部外伤、术后或逆行胰胆管造影（ERCP）术后、代谢性（如高甘油三酯血症、高钙血症、肾功能衰竭）、遗传性胰腺炎、感染（如麻疹、病毒性肝炎、柯萨奇病毒、蛔虫病、支原体）、机会性感染（巨细胞病毒、隐球菌、假丝酵母、结核）、药物性（如硫唑嘌呤、磺胺类、噻嗪类、呋塞米、雌激素、四环素、丙戊酸、戊双脒、双去氧碘化物）、结缔组织病/血管炎（如狼疮、血栓性血小板减少性紫癜）、穿透性消化性溃疡、Vater壶腹部梗阻（如局部肠炎）、胰腺分隔。

临床表现 差异较大，可以有从轻度腹痛到休克的不同临床表现。

常见症状：(1)持续中上腹钻痛，向后背放射，仰卧位通常可加重；(2)恶心，呕吐。

查体：(1)低热，心动过速，低血压；(2)由于皮下脂肪坏死而引发的皮肤红斑结节；(3)肺底部湿啰音，胸腔积液（常出现在左侧）；(4)腹部压痛和肌紧张，肠鸣音减弱，上腹部可触及包块；(5)Cullen征：脐周由于腹腔出血而呈现蓝色；(6)Turner征：侧腹部由于血红蛋白组织分解而呈现蓝、红、紫色或绿棕色。

实验室检查

1. 血清淀粉酶：在排除唾液腺疾病和肠穿孔/梗死的前提下，淀粉酶的显著升高（>3倍正常值）通常可以证实胰腺炎的诊断。但血清淀粉酶正常不能排除急性胰腺炎的诊断，并且上升的幅度不能预测胰腺炎的严重程度。淀粉酶通常在48～72小时内回落到正常水平。

2. 尿淀粉酶-肌酐清除率：敏感性和特异性不优于血淀粉酶。

3. 血清脂肪酶：与淀粉酶水平平行升高，二者联合应用可以提高诊断。

4. 其他检查：低钙血症出现在大约25%患者中。常出现白细胞增多（$15\sim20\times10^9$/L）。高甘油三酯血症出现在15%～20%病例中，并可能造成血清淀粉酶正常的假象。常合并高血糖。血清胆红素、碱性

磷酸酶和天门冬氨酸氨基转移酶可以短暂升高。低白蛋白血症和血清乳酸脱氢酶(LDH)显著升高与高死亡率相关。25%患者有低氧血症、动脉 pH<7.32 可以造成血清淀粉酶升高的假象。

影像学

1. 腹平片异常出现在 30%～50%的患者中,但并非胰腺炎特异性。常见征象包括完全或部分肠梗阻("哨兵襻")和"结肠切割征",后者是由于横结肠孤立性扩张造成的。该检查有助于排除其他诊断,如肠穿孔,可见游离气体。

2. 超声检查常显示胰腺观察不清,为重叠的肠胀气所致,但可以检测出胆石、胰腺假性囊肿、肿块、水肿或肿大。

3. CT 可以证实胰腺炎的诊断(水肿型胰腺炎),且有助于预测和发现晚期并发症。增强的动态 CT 适用于临床表现恶化、出现影响生存率的危险因素(表 154-1),或出现病程加重其他表现的情况。

表 154-1 急性胰腺炎影响生存率的危险因素

1. 器官衰竭[a]
   a. 心血管:低血压(收缩压<90mmHg)或心动过速>130 次/分
   b. 肺:PO_2<60mmHg
   c. 肾:少尿(<50ml/h)或 BUN 或肌酐升高
   d. 胃肠道出血
2. 胰腺坏死[a]
3. 肥胖[a](BMI>29);年龄>70 岁
4. 血浓度[a](红细胞比容>44%)
5. C 反应蛋白 150mg/L
6. 胰蛋白酶原激活肽
   a. >3 项 Rason 评分(在 48 小时之前不完全适用)[b]
   b. Apache Ⅱ评分>8(繁琐)[b]

[a] 最有用

[b] 较常引用,但相对较不实用

注:BUN,血尿素氮;BMI,体重指数

鉴别诊断 肠穿孔(尤其是消化性溃疡)、胆囊炎、急性肠梗阻、肠系膜缺血、肾绞痛、心肌缺血、主动脉夹层、结缔组织病、肺炎以及糖尿病酮症酸中毒。

Rx 治疗

大多数(90%)病例在3～7天左右缓解。传统治疗措施:(1)镇痛剂,如哌替啶;(2)静脉补充液体和胶体液;(3)禁食;(4)治疗出现症状的低钙血症;(5)抗生素,适用于已经出现感染或急性坏死性胰腺炎预防性应用。目前关于抗生素应用的建议为亚胺培南-西拉司丁500mg tid应用2周。以下治疗不十分有效:西米替丁(或相关药物)、H2受体拮抗剂、蛋白酶抑制剂、糖皮质激素、胃肠减压、胰高血糖素、腹腔冲洗和抗胆碱能药物。应避免病情恶化因素(酒精、药物)。在轻中度胰腺炎患者,通常3～6天后可以开始给予清汤流食。对有严重的胆管疾病诱发胰腺炎的患者,早期进行乳头切开术有助于恢复。

并发症 明确预后较差的患者十分重要。重症胰腺炎的主要提示指征列于表154-1。爆发性胰腺炎需要大量液体支持和严密监护。由于感染而导致的死亡率较高。

全身并发症 休克,胃肠道出血,胆总管梗阻,肠梗阻,脾梗死或破裂,DIC,皮下脂肪坏死,ARDS,胸腔积液,急性肾功能衰竭,突发失明。

局部并发症

1. 无菌性或感染性胰腺坏死——在40%～60%的患者中坏死可以继发感染,通常在胰腺炎发病后1～2周内。最常见的病原:肠道来源的革兰阴性细菌,但腹腔内的假丝酵母感染最近也有所增加。坏死可以通过增强动态CT观察到,CT引导下针吸术还可以有助于感染的诊断。对于无菌性急性坏死性胰腺炎,若患者在常规治疗下病情仍持续恶化,可以进行开腹手术清除坏死物质以及充分引流。感染性胰腺坏死需要进一步的外科清创和抗生素应用。

2. 15%患者在1～4周出现胰腺假性囊肿。通常主诉为腹痛,可有上腹部软包块出现。腹部超声或CT可以检测到。对于病情稳定、无症状的患者,仅需进行支持治疗;直径>5cm、持续>6周者应考虑引流。假性囊肿持续增大或合并出血、破裂、脓肿者,需进行外科手术。

3. 胰腺脓肿——4～6周出现的边界不清的脓性液体聚积。可以外科治疗,在某些病例可以有选择性的进行皮下引流。

4. 胰源性腹水和胸腔积液通常是由于主胰管破裂所致。治疗包括胃肠减压和胃肠外营养2～3周。如内科治疗无效,应进行胰腺造影随后外科手术。

慢性胰腺炎

慢性胰腺炎可以发生在已经有损伤的胰腺出现反复的急性炎症,或慢性损伤,表现为疼痛和吸收不良。

病因学 美国成人胰腺外分泌功能不全的最常见原因为慢性嗜酒;还见于高甘油三酯血症、高钙血症、遗传性胰腺炎、血色病。囊性纤维化是儿童中的最常见病因。有 25%的成人患者病因不清。

症状和体征 疼痛是主要的症状。其他还有体重下降、脂肪泻以及其他吸收不良的症状和体征。查体通常无明显异常。

实验室检查 慢性胰腺炎没有特异性的实验室检查方法。血清淀粉酶和脂肪酶水平多正常。血清胆红素和碱性磷酸酶可升高。病程晚期可出现脂肪泻(粪便脂肪浓度≥9.5%)。苯替酪胺试验可以简便有效的检测胰腺外分泌功能,较为有用。D-木糖吸收试验多正常。超过 50%患者有糖耐量异常。分泌刺激试验对胰腺外分泌功能不全相对较为敏感。

影像学 30%～60%患者腹平片有胰腺钙化。超声和 CT 平扫可显示胰管扩张。ERCP 和超声内镜(EUS)可观察主胰管和小胰管的情况。

鉴别诊断 与胰腺癌鉴别十分重要;可能需要放射线引导下活检。

Rx 治疗

旨在控制腹痛和吸收不良。间断的急性发作治疗同急性胰腺炎。应避免饮酒和大量高脂饮食。严重疼痛可应用麻醉剂,但常可因此引发药物成瘾。不能保证足够液体涉入者需住院治疗,而症状较轻者可在流动医疗机构进行治疗。如有胰管狭窄,外科手术可缓解疼痛。胰腺大部分切除也可控制疼痛,但代价为胰腺外分泌功能不全和糖尿病。吸收不良可以通过低脂饮食和胰酶替代疗法(每餐 8 片传统药片或 3 片肠溶药片)进行治疗。由于胰酶在酸性环境下失活,同时服用减少胃酸的药物(如奥美拉唑或碳酸氢钠)可以增强其有效性(但不能给予肠溶制剂)。胰岛素可以有效控制血糖。

并发症 40%酒精诱发和所有囊性纤维化患者合并有维生素 B_{12} 吸收不良及糖耐量受损。由于维生素 A 和/或锌缺乏可导致非糖尿病性视网膜病变。偶尔可出现胃肠道出血、黄疸、积液、皮下脂肪坏死和骨痛。胰腺癌发生的风险增高。常见麻醉剂成瘾。

155 急性肝炎

病毒性肝炎

临床表现为全身不适、恶心、呕吐、腹泻和低热,之后会出现深色尿、

黄疸以及触痛性肝肿大;也可无明显临床症状而由天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶(AST和ALT)浓度的升高而检出。乙型肝炎可能与免疫复合物现象相关,包括关节炎,血清病样疾病,肾小球肾炎和结节性多发性动脉炎。肝炎样疾病不仅可以由亲肝性病毒(甲型、乙型、丙型、丁型、戊型)引起,也可以由其他病毒(EB病毒、巨细胞病毒、柯萨奇病毒等)、酒精、药物、低血压、缺血和胆道疾病等原因而引起(表155-1)。

甲型肝炎(HAV)　基因组为单股RNA的27nm小RNA病毒(肝病毒)。

临床过程　见图155-1。

结果　6～12个月内痊愈,其间可能偶有一到两次明显的临床和血清学上的复发;在某些病例中,显著的胆汁淤积提示可能发生了胆道阻塞;死亡者罕见(爆发性肝炎),无慢性病毒携带状态。

诊断　急性期或早期恢复期血清样品中的IgM型抗-HAV抗体。

流行病学　粪-口传播;在不发达国家地方性流行;以食物或者饮水为媒介流行性传播;在全日制托儿所,住宅机构(residential institutions)可爆发流行。

预防　暴露后:对于家庭接触或者公共接触(不包括工作中的偶然接触)者两周内给予免疫球蛋白0.02ml/kg肌肉注射。暴露前:灭活的HAV疫苗1ml肌肉注射(单位剂量取决于成分);儿童半量;6～12个月内重复;目标人群包括旅行者,部队新兵,动物训练和管理人员,日托托儿所全体人员。

乙型肝炎(HBV)　为42nm的嗜肝DNA病毒,包括一层外表层(乙型肝炎表面抗原,HBsAg)、内部的核衣壳核心(乙型肝炎核心抗原,HBcAg)、DNA聚合酶,以及含有3200个核苷酸的部分双链的DNA基因组。HBcAg在循环中的形式是HBeAg,为病毒复制和传染性的标志。多血清型和遗传异质性。

临床过程　见图155-2。

结果　痊愈率>90%,爆发性肝炎(<1%),转变为慢性肝炎或者病毒携带状态(在有免疫能力的成人中只有1%～2%;在新生儿,老人,免疫力缺乏的人中比例高一些),肝硬变,及肝细胞癌(尤其是在始于婴儿期或者儿童期早期的慢性感染后)(见157章)。

诊断　血清中的HBsAg(急性或者慢性感染);IgM型抗-HBc抗体(提示急性期或者新近感染的早期抗-HBc抗体)。敏感性最高的检验是血清中HBV DNA的检测;对于常规诊断来说通常是不需要的。

流行病学　经皮(针刺)传播,性传播,或者围产期传播。在撒哈拉以南非洲地区和东南亚地区地方性流行,在这些地区高达20%的人口被感染,且通常是在生命的早期。

表 155-1　肝炎病毒

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
病毒特性					
大小,nm	27	42	～55	～36	～32
核酸	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
基因组长度,kb	7.5	3.2	9.4	1.7	7.5
分类	小 RNA 病毒	嗜肝 DNA 病毒	类黄热病病毒	—	类杯状病毒或类 α 病毒
潜伏期,天	15～45	30～180	15～160	21～140	14～63
传播途径					
粪—口	+++	—	—	—	+++
经皮接触	很少	+++	+++	+++	—
性传播	?	++	不常见	++	—
围产期	—	+++	不常见	+	—
临床特征					
严重程度	通常轻	中等	轻	可能严重	通常轻

续表

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
慢性感染	无	1%～10%;在新生儿中达90%	80%～90%	常见	无
携带状态	无	有	有	有	无
爆发肝炎	0.1%	1%	很少	在重叠感染中达20%	在孕妇中为10%～20%
肝细胞肝癌	无	有	有	?	无
预防	Ig;疫苗	HBIg;疫苗	无	无(对易感者用HBV疫苗)	无

注:HAV,甲型肝炎病毒;HBV,乙型肝炎病毒;HCV,丙型肝炎病毒;HDV,丁型肝炎病毒;HEV,戊型肝炎病毒;Ig,免疫球蛋白;++,有时候;+++,经常;?,有可能

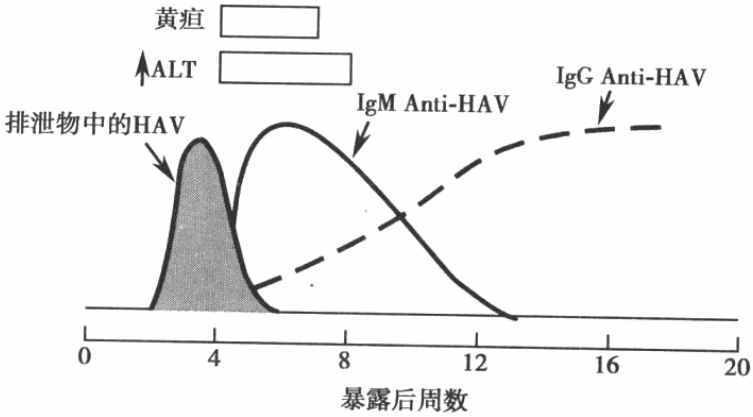


图 155-1 甲型肝炎典型的临床和实验室特征图解

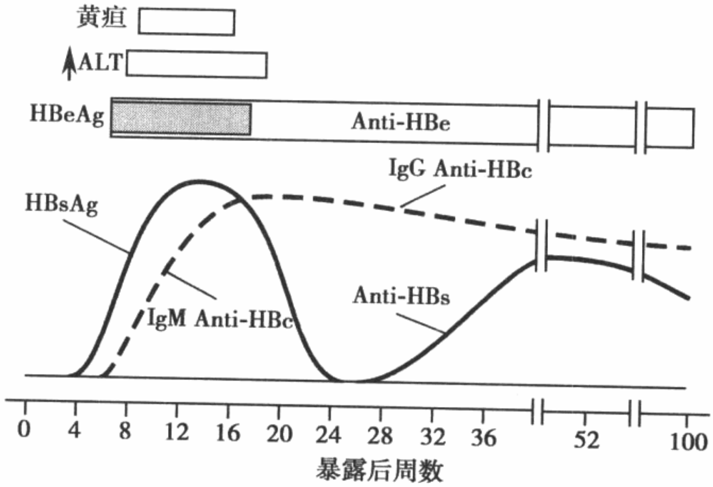


图 155-2 乙型肝炎典型的临床和实验室特征图解

预防 暴露后：乙肝免疫球蛋白(HBIg)0.06mL/kg 肌肉注射，在针刺后立即给予，在性暴露后 14 天内给予，或者在出生时(母亲为 HBsAg 阳性)与疫苗系列联合给予。暴露前：重组乙肝疫苗 10～20μg 肌肉注射(剂量单位取决于成分)；儿童半量，对血液透析病人和免疫力缺乏成人剂量为 40μg；在第 0，1 及第 6 个月给予；三角肌注射，而非臀部注射。此方法已经被应用于高风险人群(例如：健康工作人员，男性同性恋者，静脉吸毒者，血液透析病人，血友病患者，HBsAg 携带者的家人及与其有性接触者，地方性流行地区内的所有新生儿，或者低风险地区内的高风险新生儿)。目前在美国推荐对所有的儿童实施统一接种。

丙型肝炎(HCV) 由类黄热病病毒引起，基因组为核苷酸＞9000 的 RNA(类似于黄热病病毒，登革病毒)；存在某些遗传异质性。潜伏

期 7～8 周。

临床过程　通常临床表现轻，以血清转氨酶水平的波动性升高为特征；慢性化的可能性>50%，在 20%患者中会导致肝硬化。

诊断　血清抗-HCV 抗体。目前第二代和第三代的酶免疫分析可以检测针对名为 C200，C33c 和 C223 的抗原表位的抗体；这些抗体可在疾病急性期后出现，但是一般来说在暴露后 3-5 个月内出现。酶免疫分析的阳性结果可以通过重组体免疫印迹分析（RIBA）或者通过血清 HCV RNA 检测（图 155-3）来证实。

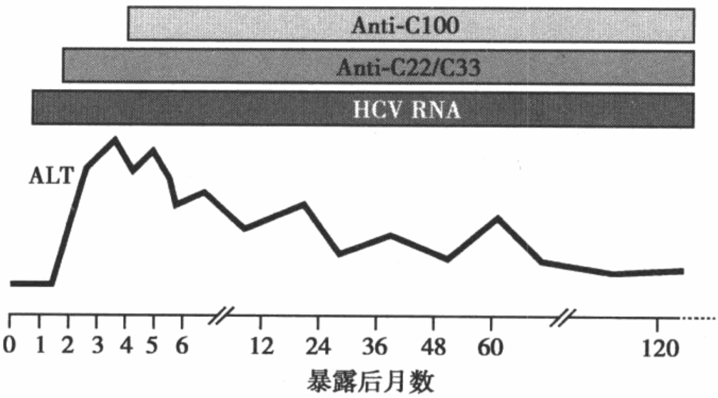


图 155-3　急性丙型肝炎进展为慢性的血清学变化过程。HCV RNA 在 ALT 升高前就可以检测到。抗 C22 和抗 C33 抗体在丙型肝炎急性期出现，而抗 C100 抗体在 1～3 个月后才出现

流行病学　经皮传播占到输血相关肝炎病例的 90%以上。静脉吸毒传播占到报道病例的 50%以上。频繁的性接触或者围产期传播的证据很少。

预防　拒绝有偿献血者，对捐献的血液进行抗-HCV 抗体检测。对 ALT 正常的献血者进行抗-HCV 抗体的酶免疫分析检测常有假阳性（30%）；结果需要通过 RIBA 进行证实，RIBA 结果阳性与血清中 HCV RNA 的存在相关。

丁型肝炎（HDV，δ-因子）　37nm RNA 型复制缺陷病毒，自身复制需要 HBV 的参与；与 HBV 共同感染或者在慢性 HBV 携带者身上发生重叠感染。加重 HBV 感染的严重程度（加速慢性肝炎向肝硬化转变，偶尔可引起爆发性急性肝炎）。

诊断　血清抗-HDV 抗体（急性丁型肝炎—通常滴度低，是暂时性的；慢性丁型肝炎—滴度高，是持续性的）。

流行病学　在地中海盆地的 HBV 携带者中地方性流行，在这些

地区主要通过非经皮方式传播。在非地方性流行地区(例如:北欧,美国)丁肝在HBsAg阳性的静脉吸毒者中通过经皮途径传播,或者在血友病患者中通过输血途径传播,或者在较小程度上在HBsAg阳性的男性同性恋者中传播。

预防 乙肝疫苗(仅对非携带者)。

戊型肝炎(HEV) 由被认为是与杯状样病毒相关的29~32nm的因子引起。通过肠道传播,是印度,亚洲和非洲部分地区及中美洲地区肝炎以饮水为媒介流行的原因。自限性疾病,在怀孕妇女中患者死亡率高(10%~20%)。

Rx 治疗

在可以耐受的范围内活动,高热量饮食(通常早上耐受性最好),对严重呕吐病人给予静脉输液,对严重瘙痒症患者给予考来烯胺,最多可给4g,口服,每日四次,避免使用经肝脏代谢的药物;糖皮质激素无作用。对爆发性肝衰竭者和Ⅲ-Ⅳ级肝性脑病者实行肝脏移植。小样本临床实验的荟萃分析结果显示用α-干扰素治疗急性丙型肝炎在减少慢性率方面可能有效。根据这些数据,许多专家认为对于急性HCV感染患者的治疗应该运用目前用来治疗慢性HCV感染的最有效的方法。

毒物和药物诱导的肝炎

剂量依赖性的(直接的肝细胞毒素) 在48小时内发病,为可预期性的,病变为终末肝小静脉周围坏死—如,四氯化碳,苯衍生物,毒蕈中毒,对乙酰氨基酚,或者为微小囊泡状脂肪变性(如四环素、丙戊酸)。

特异体质性的 致病剂量和发病时间不确定;暴露人员中只有一小部分会发病;可能伴随发热,皮疹,关节痛,嗜酸性粒细胞增多。在许多病例中,发病机制实际上可能涉及基于遗传基础的毒性代谢产物,如异烟肼、氟烷、苯妥英、甲基多巴、卡马西平、双氯芬酸、苯唑西林、氨苯磺胺。

Rx 治疗

像治疗病毒性肝炎一样给予支持治疗;停用可疑药物。有必要的话进行肝移植。对于对乙酰氨基酚过量者的治疗,有更加特异的巯基复合物(例如,N-乙酰半胱氨酸)疗法。这些药物似乎是通过提供一个巯基池以结合毒性代谢产物或者通过刺激肝脏谷胱甘肽的合成来起作用。因此治疗应该在过量摄入对乙酰氨基酚的8小时内开始,但即使是在过量摄入24~36小时后给予仍可能有效。

急性肝衰竭

在起病8周内发生广泛的肝坏死，伴随意识受损。

病因 感染[病毒性的，包括HAV，HBV，HCV（少见），HDV，HEV；细菌性的，立克次体性的，寄生虫性的]，药物和毒物，缺血（休克），布-加综合征，自发性慢性活动性肝炎，急性肝豆状核变性病，微小囊泡状肥胖综合征（microvesicular fat syndromes）（雷氏综合征，妊娠期急性脂肪肝）。

临床表现 神经精神改变—谵妄，人格改变，木僵，昏迷；脑水肿—显示为大量出汗，血流动力学不稳定，快速性心律失常，呼吸急促，发热，视神经乳头水肿，去大脑强直（也可能都不出现）；深度黄疸，凝血障碍，出血，肾衰竭，酸/碱平衡紊乱，低血糖，急性胰腺炎，心肺衰竭，感染（细菌性，真菌性）。

预后不良指征 年龄<10岁或>40岁，有确定的病因（例如，氟烷，丙肝），肝性脑病发生前黄疸持续时间>7天，血清胆红素>300μmol/L（>18mg/dl），昏迷（生存率<20%），肝脏迅速减小，呼吸衰竭，前凝血酶原时间（PT）显著延长，V因子水平<20%。对于对乙酰氨基酚摄入过量者，预后不良表现为：血pH<7.30，血清肌酐>266μmol/L（>3mg/dl），显著延长的前凝血酶原时间（PT）。

Rx 治疗

通常需要气管内插管。监测血清葡萄糖浓度—如有必要可静脉内注射D10或者D20溶液。应用H_2受体拮抗剂和抗酸剂（保持胃pH≥3.5）以防止胃肠出血。在许多医学中心把颅内压—对于发现脑水肿来说比CT更加敏感—作为检测项目。地塞米松治疗脑水肿的价值尚不确定；静脉内给予甘露醇可能有好处。对于肝性脑病Ⅲ-Ⅳ级并存在其他预后不良指征的病人应考虑肝移植。

156 慢性肝炎

肝发生炎症反应持续6个月以上称为慢性肝炎。

概述

病因 乙型肝炎病毒（hepatitis B，HBV），丙型肝炎病毒（hepatitis C，HCV），丁型肝炎病毒感染（hepatitis D，HDV，δ-因子），药物（甲基多巴、呋喃妥因、异烟肼、丹曲林），自身免疫性肝病，Wilson病，血色素沉

着症，α_1-抗胰蛋白酶缺乏。

组织学分类 慢性肝炎具有分期和分级。分期是以肝组织学检查为基础，对肝细胞坏死和炎症进行组织学评价。慢性肝炎的分级主要是依据肝纤维化的程度，反映了疾病的进展情况（表287-2）。

临床表现 慢性肝炎从无症状的转氨酶升高到急性暴发性肝炎，其临床表现轻重不一。常见症状包括乏力、全身不适、食欲减退、低热；严重患者可出现黄疸。一些患者还会出现肝硬化并发症的表现：腹水、静脉曲张出血、肝性脑病、凝血功能障碍和脾功能亢进。在慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎和自身免疫性肝炎中，一些患者的肝外表现可能占优势。

慢性乙型肝炎

急性乙型肝炎转为慢性乙型肝炎多见于有免疫缺陷的患者，仅有1%～2%的免疫功能正常的患者会发展为慢性。人体感染病毒后引起不同的临床反应，如可为无症状的携带者、慢性肝炎、肝硬化、肝细胞肝癌。疾病的早期常出现肝炎持续的症状、转氨酶的升高、血清中出现HbeAg和HBV DNA的复制；之后，一些患者在生物化学上有一定的进展，如血清中HbeAg和HBV DNA的消失、抗-HBe的出现和HBV DNA与宿主基因组的整合。在地中海、欧洲和亚洲的一些国家，经常出现HBV DNA阳性而HbeAg消失这一变异。大多数这种情况是由于出现了HBV前C区基因组变异，导致HBeAg不能合成（前C区变异经常出现在慢性野生型HBV感染的过程中并且可能是一些暴发性乙型肝炎发病原因）。随着病情的进展，25%～40%的慢性乙型肝炎患者最终会发展为肝硬化（特别是合并HDV感染或出现前C区变异），许多这些患者还会发展为肝细胞肝癌（特别是幼年发病的患者）。

肝外表现（由免疫复合物介导） 皮疹、荨麻疹、关节炎、结节性多动脉炎、多发性神经病、肾小球肾炎。

Rx 治疗

1. IFN-α：HBeAg和HBV DNA阳性、转氨酶水平升高、肝活检证实有慢性肝炎的患者可应用IFN-α治疗。可500万单位皮下注射每日一次或1000万单位每周三次，连续4个月。30%的患者可出现HBeAg/抗HBe的血清学转换并且转氨酶趋于正常、肝组织学变化得到改善。凡是HBV DNA水平低、转氨酶升高的患者，治疗效果较好。而抗HDV或抗HIV阳性、幼年时期感染的成年携带者、有免疫功能缺陷及前C区变异的HBeAg阴性的患者，对IFN-α的疗效较差。其不良反应可有流感样症状、骨髓抑制、促使自身免疫性疾病包

括甲状腺疾病、中枢神经系统症状、食欲减退、失眠等的发生。肝硬化失代偿期，出现腹水、黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病的患者不适宜干扰素治疗。

2. 拉米夫定：是经FDA批准上市的治疗慢性乙型肝炎的一种核苷类似物。口服拉米夫定100mg，qd，12个月，＞50%的患者会出现肝脏生物化学和组织学的显著改善，16%～20%的患者会出现HBeAg/抗HBe的血清学转换。本药的不良反应较轻。当长期应用拉米夫定出现HBV基因变异或出现HBeAg/抗HBe的血清学转换时，终止拉米夫定治疗，可能会导致肝病失代偿。拉米夫定应被视为活动性肝炎、不能应用干扰素（特别是肝硬化患者）、出现前C区变异、免疫功能缺陷及对干扰素不敏感患者的一线治疗药物。

3. 阿德福韦：也是一种最近被FDA批准上市的治疗慢性乙型肝炎的核苷类似物。口服10mg，qd 48周，大约50%的患者会出现肝脏生物化学和组织学的显著改善，12%的患者会出现HBeAg/抗HBe的血清学转换。阿德福韦能很好地被人体耐受，但具有潜在的神经毒性；肾功能不全的患者应用时应注意减量。表156-1总结了慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的适应证。

表156-1 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗适应证

临床特点	IFN	拉米夫定	阿德福韦
可检测到HBV复制的标志物	是	是	是
ALT正常	否	否	否
ALT＜正常上限的2倍	否	否	否
ALT＞正常上限的2倍	是	是	是
免疫功能正常	是	是	是
免疫功能缺陷	否	是	是
成人获得性（西方）	是	是	是
幼年获得性（亚洲）	否	是	是
肝功能代偿期	是	是	是
肝功能失代偿期	否	是	是
“野生型”HBeAg反应	是	是	是
HBeAg阴性的慢性肝炎	是	是	是
干扰素无效	否	是	是

慢性丙型肝炎

慢性丙型肝炎主要分为输血后和散发型两大类，其中输血后感染患者占50%～70%。临床表现多比较缓和，可随着转氨酶的水平升高而消长变化；肝活检可见慢性炎症表现比较轻。肝外表现包括混合型冷球蛋白血症、迟发性皮肤型肝性血卟啉病、膜性增殖型肾小球肾炎和淋巴细胞性唾液腺炎。血清中检测到抗HCV有助于明确诊断。≥20%的患者在发病20年后可发展为肝硬化。

℞ 治疗

转氨酶水平升高、肝活检证实有中度或重度慢性肝炎、血清中HCV RNA阳性需要接受治疗。慢性HCV感染目前的治疗方案是IFN-α联合核苷类似物——利巴韦林治疗。治疗的剂量和疗程取决于IFN-α的类型和HCV基因型(见表156-2)。检测血浆中HCV RNA水平有助于评价患者对治疗的反应。若经过12周的治疗HCV RNA水平不能降低2个对数值(也就是不能实现早期的病毒应答)，那么进一步治疗也将不能实现持久的病毒应答。因此，人们推荐在基线和治疗12周后均检测HCV RNA的水平。目前达成共识的观点是如果不能实现早期的应答，那么治疗就可以终止。然而，也有一些专家认为就算经过治疗不能产生病毒应答，也能使肝组织学变化获益。

自身免疫性肝炎

分型 Ⅰ型：经典型自身免疫性肝炎，抗平滑肌抗体(SMA)和或合并抗核抗体(ANA)阳性。Ⅱ型：抗肝/肾微粒体抗体(LKM)阳性，LKM可阻断细胞色素P450ⅡD_6的药物代谢(主要见于南欧)。Ⅲ型：抗可溶性肝细胞抗原抗体(SLA)阳性，临床上与Ⅰ型相似。

临床表现 经典型自身免疫性肝炎(Ⅰ型)：80%为女性，30～50岁多见。1/3的患者表现类似于急性病毒性肝炎。隐匿性发作占2/3，表现为进展性黄疸、食欲不良、肝大、腹痛、鼻出血、发热、乏力、闭经。可以出现肝硬化，如果不经治疗，5年死亡率>50%。

肝外表现 皮疹、关节炎、干燥性角结膜炎、甲状腺炎、溶血性贫血、肾炎。

血清学检查 γ-球蛋白升高，类风湿因子阳性，抗SMA阳性(40%～80%)，ANA阳性(20%～50%)，抗线粒体抗体阳性(10%～20%)，酶免疫测定法测定抗HCV可出现假阳性，但重组体免疫印记分析一般不会出现。Ⅱ型：抗LKM阳性。

表 156-2 PEG IFN-α2a 与 PEG IFN-α2b 治疗慢性丙型肝炎的比较[a]

	PEG IFN-α2b	PEG IFN-α2a
PEG 大小	12KDa 线性结构	40KDa 非线性
半衰期	40 小时	80 小时
平均清除率	94ml/(h·kg)	22ml/(h·kg)
单一用药最佳剂量	1.0μg/kg	180μg
联合用药最佳剂量	1.5μg/kg	180μg
储存条件	常温	冷藏
利巴韦林		
基因型 1	800mg[b]	1000～2000mg[c]
基因型 2/3	800mg	800mg
治疗持续时间		
基因型 1	48 周	48 周
基因型 2/3	48 周[d]	24 周
联合用药的有效率	54%	56%
基因型 1	42%	46%～51%
基因型 2/3	82%	76%～78%
PEG IFN/利巴韦林与标准 IFN/利巴韦林副作用的比较[e]		
发热	46%vs33%	43%vs56%
肌痛	56%vs50%	42%vs50%
僵直	48%vs41%	24%vs35%
精神抑郁	31%vs34%	22%vs30%
易激	35%vs34%	24%vs28%

[a] 这些数据是每种药物应用于不同的患者，将得到的结果相比较得来的。因为两种药物并不是先后作用于同一组患者，又因为比较的两组患者的数目不完全相同，所以提醒大家注意该比较相对的优缺点

[b] 在所记录的 PEG IFN 加利巴韦林的实验中，最佳的方案是 1.5μg/kg PEG IFN 加 800mg 利巴韦林；然而，由该实验所得的及其他实验所得的数据分析表明 1000mg(体重＜75kg)、1200mg(体重≥75kg)的利巴韦林的作用效果对基因型 1 型要更好，并且许多临床医生在应用时选择大剂量的利巴韦林

[c] 体重＜75kg 予 1000mg，体重≥75kg 予 1200mg

[d] 在所记录的 PEG IFN 加利巴韦林的实验中，所有患者的观察时间均为 48 周；然而，应用标准 IFN 或其他 PEG IFN 的实验表明治疗 24 周对于基因型 2 和 3 型的患者已经是足够了

[e] 这些数据表明了应用 PEG IFN/利巴韦林与标准 IFN/利巴韦林出现下列副作用的频率。如上所述，这些数据也不是这两种 PEG IFN 应用于同一组患者得出的

注：PEG-聚乙二醇；IFN-干扰素

治疗

肝活检证实有严重的慢性肝炎(桥接坏死),转氨酶显著升高(5～10倍)及γ-球蛋白升高,高度提示本病。口服泼尼松或泼尼松龙30～60mg,qd,并逐渐减量至10～15mg,qd;一般与硫唑嘌呤50mg,qd合用,来减少激素的用量和避免激素的副作用。治疗期间应每月监测肝功能。服药后症状可迅速改善,肝功能的改善需要数周或数月,而肝组织学改善(炎症坏死类似慢性肝炎的表现或正常的肝脏活检)则需要18～24个月。治疗需要至少维持12～18个月。至少50%的患者停药后会复发。那些经常复发的患者,需要小剂量的激素或硫唑嘌呤(2mg/(kg·d))维持治疗。

虽然甲型肝炎极少导致暴发型肝衰竭,但是合并在慢性肝病尤其是慢性乙型或丙型肝炎的患者中则较为常见。甲型肝炎疫苗是免疫源性的,并且慢性肝炎患者能很好地耐受。因此,那些慢性肝病尤其是慢性乙型或丙型肝炎患者需要接种甲型肝炎疫苗。

157 肝硬化和酒精性肝病

肝硬化

肝硬化是一种以肝组织纤维化、肝小叶及肝脏脉管系统破坏和再生结节形成为特点的慢性疾病。

病因 酗酒、病毒性肝炎(乙型、丙型、丁型)、原发性或继发性胆汁淤积、血色沉着病、Wilson病、α_1-抗胰蛋白酶缺乏症、自身免疫性肝炎、布-加综合征、慢性充血性心力衰竭(心源性肝硬化)、药物或毒物、血吸虫病、隐源性肝硬化。

临床表现 症状 食欲减退、恶心、呕吐、腹泻、乏力、疲劳、发热、黄疸、停经、性欲减退、不孕等。

体征 蜘蛛痣、肝掌、腮腺及泪腺肿大、指甲改变(穆克氏线,Terry甲)、杵状变、Dupuytren挛缩、男乳女性化、睾丸萎缩、肝脾肿大、腹水、胃肠道出血(如静脉曲张)、肝性脑病。

实验室检查 贫血(失血导致小细胞性贫血、缺铁导致大细胞贫血)、脾亢导致全血细胞减少、PT延长、有时甚至导致弥漫性血管内凝血、低钠血症、低钾性碱中毒、糖调节紊乱、低蛋白血症、低氧血症(肝肺综合征)。

相关疾病 胃炎,十二指肠溃疡,胆石症,因药物肝内清除、代谢减慢导致药物代谢紊乱(如因肝酶P450活性降低),低蛋白血症,门体静

脉分流。

诊断　肝硬化的诊断建立在其临床表现的基础上。血清学检查：乙肝表面抗原、乙肝表面抗体及核心抗体、丙肝抗体、丁肝抗体、血清铁、总铁结合力、铁蛋白、抗线粒体抗体、抗平滑肌抗体、抗肝/肾微粒体抗体、抗核抗体、血浆铜蓝蛋白、α_1-抗胰蛋白酶；腹部多普勒超声检查、CT、磁共振等可显示硬化的肝脏、脾大、侧支循环及静脉血栓；门静脉造影、肝静脉压力测定均可提示门脉高压的存在。最有意义的诊断手段则是肝活检，多经皮或经颈静脉活检或开腹探查。

酒精性肝病

酒精性肝病有三种表现形式：脂肪肝、酒精性肝炎、肝硬化，三者之间可以共存，而大量饮酒史常常被否认。酒精性肝病的中后期（酒精性肝炎、肝硬化）常常出现在连续摄取酒精 160 克/天，持续 5～10 年以后，相较于男性，女性的易感性更高，这可能与男女性之间在胃和肝脏对酒精和激素代谢方面有所不同有关，目前对这方面的研究所还不多。乙型和丙型肝炎可能是酒精性肝病发展的协同因素，而营养不良则对肝脏硬化有促进作用。

脂肪肝　脂肪肝在饮酒后短暂的时期内就可能出现，可以表现为无症状的肝脏肿大及肝酶轻度增高，戒酒之后可以不发展为肝硬化。

酒精性肝炎　临床表现多样，可以无症状，也可出现黄疸、腹水、胃肠道出血、肝性脑病，甚至出现严重肝衰竭。典型表现为厌食、恶心、呕吐、发热、黄疸、肝肿大并有压痛，偶尔引起胆道梗阻导致胆汁淤积。谷草转氨酶（AST）一般＜300U 且多为谷丙转氨酶（ALT）的两倍以上。胆红素多＞170μmol/L（＞10mg/dl），白细胞计数可高达 20×10^9/L。确诊需要依靠肝活检表现：肝细胞肿胀、酒精性透明样变（Mallory 小体）、多形核白细胞浸润、肝细胞坏死、外周小静脉纤维化。

其他酒精代谢造成的影响　由于 NADH/NAD 的增高，可导致乳酸性酸中毒、酮症酸中毒、高尿酸血症、低血糖血症、低镁血症、低磷酸血症。线粒体功能受损、微粒体酶的作用可以改变药物的代谢；脂类过氧化反应导致膜受损及高代谢状态；还有酒精性肝硬化的一些表现也与乙醛和某些细胞因子（如因内毒素清除功能受损而释放的 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子）的毒性作用有关。

关于预后的不利因素　短期预后：PT 延长大于 5 秒，胆红素＞137μmol/L（＞8mg/d），肝性脑病、低蛋白血症、氮质血症。一个经验公式：4.6×PT（秒）－PT 正常值（秒）＋血清胆红素（mg/dl），得出的值若≥32 则提示预后较差。

远期预后　重度肝细胞坏死或纤维化，门脉高压，继续酗酒。

℞ 治疗

首先应戒酒，在饮食上每日蛋白量约1克/kg，若为肝性脑病患者蛋白量应更少，总热量宜8500～12 500kJ(2000-3000kcal)/天，同时兼顾多种维生素，如维生素B_1 100mg，叶酸1mg，保证钾、镁、磷的平衡，监测血糖(严重肝病可导致低血糖症)，必要时可输注红细胞或血浆。泼尼松40mg/d或氢化可的松32mg/d口服对于出现肝性脑病的重症酒精性肝病患者是有益的，但同时应预防胃肠道出血、肾衰竭及感染的发生。目前有证据指出炎性前因子在酒精性肝损害中扮演了一个重要的角色，而乙酮可可碱对INF的药理抑制作用使得它成为替代皮质醇激素治疗重症酒精性肝炎的一个选择。肝脏移植也成为一种治疗手段，但应慎重选择那些戒酒达6个月以上的患者。

原发性胆汁性肝硬化

主要表现为持续进展的肝内胆管梗阻、非化脓性胆管炎，多见于中年女性。可表现为无症状的碱性磷酸酶增高(预后较好)，或皮肤瘙痒、进展性黄疸、胆汁分泌受阻，最终导致肝硬化甚至肝衰竭。

临床特征 皮肤瘙痒、黄疸、黄斑瘤、黄瘤症、骨质疏松、脂肪泻、皮肤色素沉着、肝脾肿大、门脉高压；血清碱性磷酸酶、胆红素、胆固醇、IgM水平增高。

相关疾病 干燥综合征、血管胶原病、甲状腺炎、肾小球肾炎、恶性贫血、肾小管酸中毒。

诊断 大于90%～95%的患者抗线粒体抗体(AMA)阳性。肝活检：第一期——小叶间胆管破坏，肉芽肿形成；第二期——胆小管增殖；第三期——肝纤维化；第四期——肝硬化。

预后 原发性胆汁性肝硬化的预后与年龄、血清胆红素浓度、血清白蛋白水平、凝血酶原时间、水肿程度有关。

℞ 治疗

消胆胺4克分次口服可以用于治疗原发性胆汁性肝硬化引起的瘙痒症，对一些难治性病例可以考虑用利复平、蓝光照射、纳洛酮、血浆置换等方法治疗；维生素K 10mg肌注，每日一次×3天(然后每月一次)可以延长凝血酶原时间；维生素D 100 000U肌注q4周加上口服钙剂1g，qd可用于常常不被表现出来的骨质疏松症；维生素A 25 000～50 000U口服qd或100 000U肌注q4周，还有锌剂220mg口

服,qd 有助于治疗夜盲症;用中链脂肪酸替代食用脂肪可以减少脂肪泻的发生。另外,糖皮质激素、D-青霉胺、硫唑嘌呤、苯丁酸氮芥、环孢霉素的作用都不大。最常用于治疗的药物是熊去氧胆酸 10～15mg/(kg・d)分两次口服,可以改善症状、延缓疾病进展、推迟必须进行肝移植的时间。秋水仙碱的疗效较差,而氨甲蝶呤的作用则需要进一步的研究。疾病晚期则需要肝脏移植。

肝脏移植

当慢性、不可逆的、进展期肝病或爆发性肝衰竭,还有一些先天性酶缺乏或代谢障碍在其他治疗方法都无效时,应该考虑肝脏移植。

禁忌证 绝对禁忌证 尚未得到控制的肝外胆道的感染,恶性肿瘤,脓毒血症,严重的心肺系统疾病,先存在的进展的心血管或肺部疾病,急性酒精或药物中毒,肝脏转移瘤,急性成人呼吸窘迫综合征。

相对禁忌证 年龄＞70 岁,HIV 感染,广泛的腹部手术史,门脉或肠系膜上静脉血栓,肾衰竭,重度肥胖,患者不能理解。

适应证 理论上,对于那些因为肝脏代谢紊乱造成足以威胁生命的并发症,且生活质量很低或可能导致不可逆的中枢神经系统损伤的终末期肝病患者,肝脏移植是需要被考虑的。

供者的选择 确认 ABO 血型相符及供肝的大小,体积小的供肝也是可以使用的,例如用于儿童。HIV、HCV 及 HBV 阴性。

免疫抑制 可以应用多种免疫抑制剂的不同组合,如 K506、环孢霉素、糖皮质激素、瑞帕霉素、酚酸酯(骁悉)、硫唑嘌呤(依木兰)、OKT3(单克隆抗胸腺细胞蛋白)。

移植后并发症 供肝功能障碍:原发性无功能、急性或慢性排斥、缺血、肝动脉血栓、胆道梗阻或胆瘘、HBV 或 HCV 复发。感染:细菌、病毒、真菌、机会感染;肾功能不全;神经精神系统异常。

成功率 目前 5 年存活率超过 60%,但在一些特殊情况下,如慢性乙型肝炎、肝细胞肿瘤的患者,这个数字要更低。

158 门脉高压

门脉高压定义为由于门静脉系统血流解剖或功能性阻塞导致的门静脉压力升高(＞10mmHg)正常门静脉压为 5～10mmHg。

分类 见表 158-1。

表 158-1　门脉高压的病生理分类

阻塞部位	压力		举例
	门脉	校正肝静脉楔压[a]	
窦前性	↑	正常	脾动静脉瘘，门脉或脾静脉血栓形成，血吸虫病
窦性	↑	↑	肝硬化，肝炎
窦后性	↑	↑（可能由于肝静脉阻塞而无法测量）	Budd-chiari 综合征，静脉阻塞性疾病

[a] 肝静脉楔压减去下腔静脉压

后果　(1)高压力的门静脉系统与低压力的体静脉系统之间的侧支循环增加：食管下段/胃底(静脉曲张，门脉高压性胃病)，直肠(静脉曲张，门脉高压性结肠病)，前腹壁(水母头；从脐向四周流散)，腹膜后，脾肾；(2)淋巴流量增加；(3)血浆容量增加；(4)腹水；(5)脾大，可能伴脾功能亢进；(6)门体分流(包括肝性脑病)。

食道胃底静脉曲张

出血是主要的威胁生命的并发症；其危险性与曲张静脉的大小以及门脉高压的程度相关(门静脉压>12mmHg)。死亡率与潜在肝病严重程度(肝脏储备功能)相关，如 Child-Turcotte 分级(表 158-2)。

表 158-2　根据 Child 和 Turcotte 的肝硬化分级

	等级		
	A	B	C
血清胆红素，μmol/L (mg/dl)	<34 (<2)	34～51 (2～3)	>51 (>3)
血清白蛋白，g/L (g/dl)	>35 (>3.5)	30～35 (3.0～3.5)	<30 (<3.0)
腹水	无	较易控制	难治性
脑病	无	轻度	进展性
营养	良好	好	差
预后	好	尚可	差

诊断　胃镜：在已知患有或怀疑门脉高压患者中进行，作为评价上

胃肠道出血的选择性手段。当大量出血不允许进行内窥镜检查时，腹腔干和肠系膜动脉造影可作为候选手段以评价门静脉的开放性(门静脉还可以通过多普勒超声和磁共振进行检查)。

Rx 治疗

消化道出血治疗的一般措施见第 53 章。

急性出血的控制 根据临床病情和实际情况选择治疗方法。

1. 内镜下套扎或硬化治疗——可选择性措施(对于胃底静脉曲张并不都适用);目前更倾向于套扎,因为其并发症发生率较低,并可能更加有效——通过内镜吸引产生曲张静脉的“假息肉”,在其周围应用圈套;硬化治疗指直接将硬化剂注入曲张静脉内;控制急性出血的成功率超过 90%;并发症(套扎较硬化治疗发生者少)——食管溃疡和狭窄,发热,胸痛,纵隔炎,胸腔积液,无法呼吸。

2. 静脉滴注血管加压素 0.1～0.4U/分直至出血停止 12～24 小时(成功率 50%～80%,但对死亡率无影响),之后停止用药或逐渐减小剂量(0.1U/分,q6～12h);同时加用硝酸甘油 0.6mg SL q30min,40～400μg/min 静脉滴注,或通过皮肤贴剂 10mg/24h,以防止冠状动脉和肾动脉血管收缩。维持收缩压＞90mmHg。生长抑素及其类似物奥曲肽是直接的内脏血管收缩剂。生长抑素(初始 250μg 冲击,之后持续输注 250μg/h)或奥曲肽(50～100μg/h)与血管加压素同样有效,而严重并发症较少。

3. 三腔二囊管压迫:可以应用 24～48 小时;并发症——咽部阻塞,窒息,无法呼吸,食管溃疡。鉴于窒息的风险,在放置三腔二囊管之前应进行气管内插管。这种方法通常仅用于血管加压素和/或内镜下治疗失败的大量出血病例。

4. 经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)——通过介入性放射学技术造成门腔分流,仅用于其他治疗措施失败时;有发生肝性脑病(20%～30%),分流血管狭窄或阻塞(30%～60%)以及感染的危险。

防止出血复发

1. 重复内镜下套扎或硬化治疗(如每 2～4 周一次)直到曲张静脉消失。可以减少但并不能完全消除出血复发的危险;对总的生存率影响尚不清楚,但与外科分流术相比有优势。

2. 普萘洛尔或纳多洛尔——非选择性 β 受体阻断剂,作为抗门静脉高压药物;在代偿良好的肝硬化中最为有效;通常剂量为减少 25%心率。

3. 脾切除(对于脾静脉血栓形成者)。

4. TIPS——在药物治疗失败等待供肝进行肝移植手术患者中，该措施被认为是通往肝移植的有用的“桥梁”。

5. 门体分流术：门腔（完全失代偿）或远端脾肾分流（Warren）（选择性；腹水患者禁忌；肝性脑病发生率较低）。替代手段——食管下段和胃底血管断流（Sugiura）。外科手术目前通常仅用于代偿性肝硬化（Child 分级 A）而非手术疗法（如套扎）无效的患者。肝移植应在合适的候选者中进行。（若已进行门体分流术并不表示不能在之后进行肝移植，但在肝移植候选者中最好避免门腔分流术）。

首次出血的预防 推荐用于静脉曲张出血高危患者——大的静脉曲张，“红色征”。β受体阻断剂比硬化治疗更为有效；套扎的作用尚不清楚。

预后（以及外科风险） 与 Child 和 Turcotte 分级相关（见表 158-2）。

肝性脑病

与严重的急性或慢性肝病有关的中枢神经系统功能失调病症；可以表现为急性、可逆性或慢性、进展性。

临床表现 1期：欣快或抑郁，轻度精神错乱，言语含糊，睡眠障碍，扑翼性震颤。2期：嗜睡，中度精神错乱。3期：明显精神错乱，昏睡但可叫醒，言语不清。4期：昏迷；初期对有害刺激有反应，后期无反应。典型的脑电图异常。

病理生理学 由于肝功能衰退以及门体分流，肝脏无法对中枢神经系统有害的物质发挥解毒作用，如氨，硫醇，脂肪酸，γ-氨基丁酸（GABA）。氨可消耗大脑中的一种刺激性神经递质谷氨酸盐，使其形成谷氨酰胺。假性神经递质也可由于血中芳香族氨基酸增加以及支链氨基酸减少而进入中枢神经系统。内源性苯二氮䓬拮抗剂可能具有一定作用。血氨是最容易检测的指标，虽然其可能并不总是与临床状态相关。

诱发因素 胃肠道出血（100ml＝14～20g 蛋白质），氮质血症，便秘，高蛋白饮食，低钾性碱中毒，中枢神经系统抑制药物（如苯二氮䓬和苯巴比妥类），缺氧，高碳酸血症，败血症。

℞ 治疗

去除诱发因素；减少蛋白摄入以降低血氨（开始 20～30g/d，之后 60～80g/d，植物源性）；灌肠/导泻以清洁肠道。乳果糖（将 NH_3 转化成为不可吸收的 NH_4^+，引发腹泻，改变肠道菌群）30～60ml 口服 qh

直至腹泻，之后 15～30ml tid～qid 必要时滴定，使每日保持 3～4 次松软便。在昏迷患者，给予灌肠(300ml 溶于 700ml 水中)。乳梨醇是第二代双糖类，比乳果糖甜味较少，可以粉剂服用，但在美国尚无法应用。对于难治性病例，可加用新霉素 0.5～1g 口服 bid，甲硝唑 250mg 口服 tid，或万古霉素 1g 口服 bid。尚未证实：IV 支链氨基酸，左旋多巴，溴隐亭，必需氨基酸的酮类类似物。氟马西尼，一种短效的苯二氮䓬受体拮抗剂，可能在治疗苯二氮䓬类药物诱发的肝性脑病方面具有一定作用。如有其他适应证可进行肝移植。

（刘玉兰 张珊珊 彭涛 李菁 蔡勇
王怀唐 曹珊 陈宁 姚健 译）

第 12 部分　过敏,临床免疫及风湿病

159　速发型过敏反应性疾病

定义　该类疾病产生的原因是由于在细胞表面 IgE 的介导下,致敏的嗜酸性粒细胞和肥大细胞与相应抗原(致敏原)接触后导致的炎症介质释放。其相关疾病包括:过敏反应、过敏性鼻炎、荨麻疹、哮喘及湿疹性(异位性)皮炎。特应性过敏反应是指家族性对此类过敏性疾病易感,可以单一个体发病,也可以多个体发病。

病理生理学　IgE 通过细胞表面高亲和力受体与肥大细胞和嗜酸性细胞结合。抗原和 IgE 的交叉连接导致细胞激活,使得细胞内储存的和新合成的炎性介质释放。这些炎症介质包括:组织胺,前列腺素,白三烯(包括白三烯 C_4,D_4 和 E_4,总称为过敏反应的慢反应物质,SRS-A),酸性水解酶,中性蛋白酶,蛋白多糖和细胞因子。这些炎症介质与速发型过敏反应的许多病理生理事件相关,例如血管扩张,血管通透性增加,平滑肌收缩,中性粒细胞和其他炎症细胞浸润。每种过敏反应的临床表现与过敏反应发生的解剖位置及炎症介质释放的时间密切相关。

荨麻疹和血管性水肿

定义　可以同时或先后发生。荨麻疹累及真皮表面,表现为局限性风团样皮疹,伴有突起的不规则边界,中心较周边苍白;风团可以互相融合。血管性水肿累及皮肤的更深层,可以包括皮下组织。这类疾病可以被分为:(1)IgE 依赖型,包括异位性反应,针对特异性过敏原的继发反应,物理刺激,特别是寒冷刺激的反应;(2)缓激肽介导型,包括遗传性血管性水肿和血管紧张素转换酶抑制物引起的皮疹;(3)补体介导型,包括坏死性血管炎,血清病,和针对血循环中产物的反应;(4)非免疫介导型,直接导致肥大粒细胞脱颗粒,或药物干扰了炎症介质释放;(5)特发型。

病理生理学　以真皮(在血管性水肿中还包括皮下组织)中广泛水肿为特点。推测水肿的形成是由于肥大粒细胞和其他炎症细胞释放的炎症介质引起了血管通透性增加。

诊断　应重视病史,尤其是暴露或摄入可能过敏原的病史,以及损害持续时间。血管炎性荨麻疹的特点是持续时间＞72 小时,而一般的荨麻疹通常持续＜48 小时。

• 对食物和/或吸入性抗原的皮试。

• 物理刺激，例如震动刺激或寒冷刺激。

• 实验室检查：补体水平，血沉（IgE介导的荨麻疹及血管性水肿均不会出现血沉升高及低补体血症）；C1脂酶抑制剂水平（如果病史提示有遗传性血管性水肿）；冷球蛋白，乙型肝炎抗原和抗体，自身抗体筛查。

• 皮肤活检也可能是必要检查。

鉴别诊断　异位性皮炎，接触性过敏，皮肤肥大细胞增生症（色素性荨麻疹），系统性肥大细胞增生症。

预防　尽量明确并避免接触过敏原。

Rx 治疗

• H_1及H_2组胺受体阻断剂：例如雷尼替丁口服150mg，bid；苯海拉明口服25～50mg，qid；羟嗪口服25～50mg，qid。

• 赛庚定口服4mg，tid。

• 偶尔可试用拟交感药。

• 局部应用糖皮质激素在治疗荨麻疹和/或血管性水肿中没有价值。考虑到长期使用的不良反应，在治疗特发性，过敏性或物理性荨麻疹时，应避免全身使用糖皮质激素。

过敏性鼻炎

定义　以喷嚏，流鼻涕和鼻塞为特点的鼻部的炎症，可能伴有结膜和咽部痒感，流泪，和鼻窦炎。季节性过敏性鼻炎通常由花粉过敏引起，尤其是草坪、树、杂草和霉菌。慢性过敏性鼻炎经常与接触房屋尘土（尘螨为过敏原）和动物皮屑有关。

病理生理学　入侵的花粉和其他过敏原在过敏个体的鼻粘膜上，导致IgE依赖的肥大细胞激活，之后释放各种炎症介质，引起粘膜充血，肿胀，液体渗出。鼻粘膜表面的炎症可能使得过敏原进入组织深层，从而接触小静脉旁的肥大细胞。鼻窦口的堵塞导致继发性鼻窦炎发生，可以合并或不合并细菌感染。

诊断　病史中有在某一特定地点，与植物花粉传播季节十分一致的症状，尤其应注意有无其他可能引起过敏的抗原，如宠物等。

• 体格检查：鼻粘膜可能出现充血、渗出或红斑；鼻息肉；球结膜可以红肿或水肿；还可以伴有其他过敏反应的表现（例如哮喘，湿疹）。

• 对可疑吸入和/或食物过敏原的皮试。

• 鼻粘液涂片可见大量嗜酸性粒细胞；出现中性粒细胞提示感染。

• 血清总 IgE 或某种类型 IgE(用抗原检测)升高。

鉴别诊断 血管舒缩性鼻炎,上呼吸道感染,暴露于刺激性物质,妊娠期鼻粘膜水肿,药物性鼻炎,非过敏性嗜酸性鼻炎,α 拟肾上素药物引起的鼻炎。

预防 明确并避免接触过敏原。

Rx 治疗

• 老的抗组胺药(例如扑尔敏,苯海拉明)疗效明显,但可能会引起嗜睡和精神运动性失常,包括手-眼协调性减低,驾驶能力受损等。新的抗组胺药,例如非索非那定(fexofenadine),氯雷他定(loratadine),长效氯雷他定(desloradine),西替利嗪(cetirizine),和氮草斯汀(azelastine)疗效同样显著,但嗜睡作用较弱,且有更强的 H_1 受体阻断特异性。

• 口服拟交感药,例如伪麻黄碱口服 30～60mg,qid;可能加重高血压;联合应用抗组胺药/抗充血药可能减少不良反应,而且使患者感觉更舒适。

• 局部血管收缩药应谨慎使用,因为该类药物停用后有反跳性充血,长期使用可能导致慢性鼻炎。

• 鼻粘膜局部应用肾上腺皮质激素,例如丙酸倍氯米松,每鼻孔 2 喷,bid;或氟替卡松,每鼻孔 2 喷,每天一次。

• 鼻粘膜局部应用色甘酸二钠,每鼻孔 1～2 喷,qid。

• 如果保守治疗效果不理想,可以采用脱敏治疗。

系统性肥大细胞增生症

定义 是以肥大细胞增生为特点的系统性疾病;通常在骨髓、皮肤、胃肠道粘膜、肝、脾中发现。可以分为(1)惰性;(2)与血液系统疾病伴发;(3)进展性;(4)肥大细胞白血病;(5)肥大细胞肉瘤。

病理生理和临床表现 系统性肥大细胞增生症的症状产生是由于正常组织被增生的肥大细胞占据,正常组织对异常增生的肥大细胞产生反应(纤维化),并且释放出生物活性物质,在局部(荨麻疹样色素瘤,痉挛性腹痛,胃炎,消化性溃疡)及远处(头痛,皮肤瘙痒,脸红,血管萎陷)起作用。临床表现可以被饮酒,毒品(例如可待因),NSAID 药物等加重。

诊断 依靠临床表现及实验室检查不能确诊肥大细胞增生症,确诊需要组织活检(通常是骨髓活检)。系统性肥大细胞增生症的诊断标准见表 159-1。可以帮助诊断系统性肥大细胞增生症的实验室检查包

括：检测尿和血的肥大细胞分泌因子，例如组胺，组胺代谢物，前列腺素 D_2(PGD2)代谢物，肥大细胞类胰蛋白酶。其他检查可能也对诊断有帮助，包括：骨扫描，骨成像，胃肠道收缩试验。应注意除外可以导致脸红的其他充血性疾病（包括类癌综合征，嗜铬细胞瘤）。

表 159-1 系统性肥大细胞增生症的诊断标准[a]

主要标准：	骨髓或其他皮肤外组织检测到多灶性的密集的肥大细胞浸润，浸润的肥大细胞需用免疫方法检测到类胰蛋白酶及异染色性
次要标准：	1. 肥大细胞具有异常形态，可有纺锤形和/或多分叶或不规则细胞核
	2. 肥大细胞具有异常表型，可表达 CD25 和 CD2(IL-2 受体)，以及 CD117(c-*kit*)
	3. 在外周血细胞，骨髓细胞，或受累组织中检测到第 816 密码子突变
	4. 总血清类胰蛋白酶(绝大多数为 α)＞20ng/ml

[a] 诊断需要一个主要标准及一个次要标准，或三个次要标准

治疗

- H_1 和 H_2 类抗组胺药。
- 质子泵抑制剂治疗胃酸分泌过多。
- 口服色甘酸钠治疗腹泻和腹痛。
- 非甾体抗炎药(NSAIDs，用于不敏感的患者)可能对阻断 PGD_2 产生有帮助。
- 口服皮质激素可能有效，但也会出现不良反应。
- 转白血病者，给予化疗。

（刘栩　栗占国 译）

160 原发性免疫缺陷病

定义

这是一种累及细胞免疫（T 细胞介导）或体液免疫（B 细胞介导）途径的疾病；某些疾病甚至表现为两种途径均有异常。患者容易反复感染，在某些特定的疾病中容易合并淋巴增殖性肿瘤。原发性免疫缺陷病可能是先天性或获得性，有些是家族性的。继发性免疫缺陷病通常是由于感染而不是免疫细胞固有异常引起的，常见的原因还包括：细胞毒药

物,放疗,或淋巴网状系统恶性肿瘤。抗体形成缺陷的患者易患感染,感染的病原体通常是带胞膜的细菌(如葡萄球菌,嗜血杆菌,脑膜炎球菌)和贾第鞭毛虫。T 细胞缺陷的患者通常易受病毒、真菌、和原虫感染。

诊断 见表 160-1。

表 160-1 原发性免疫缺陷症的实验室检查

初筛方法[a]
全血细胞计数及分类
血清免疫球蛋白水平:IgM,IgG,IgA,IgD,IgE
其他可用的方法
用单克隆抗体以免疫荧光法测单个核细胞表面标志[b]
T 细胞:CD3,CD4,CD8,TCRα/β,TCRγ/δ
B 细胞:CD19,CD20,CD21,Ig($\mu,\delta,\gamma,\alpha,\kappa,\lambda$),Ig 相关分子($\alpha,\beta$)
NK 细胞:CD16/CD56
单核细胞:CD15
活化标志:HLA-DR,CD25,CD80(B 细胞)
T 细胞功能评估
1. 皮肤迟发型过敏反应(PPD,念珠菌,组织胞浆菌,破伤风类毒素)
2. 对有丝分裂原(抗 CD3 抗体,植物血凝素,刀豆蛋白)的和同种异体细胞(混合淋巴细胞反应)的反应
3. 细胞因子产量
B 细胞功能评估
1. 自然或普通条件下产生抗体的能力:同族血凝素;抗普通病毒抗体(流感病毒,风疹病毒,麻疹病毒)和细菌毒素(白喉,破伤风)
2. 对蛋白抗原(破伤风类毒素)及碳水化物抗原(肺炎球菌抗原)的免疫反应
3. IgG 亚型定量测定
补体
1. CH50 测定(传统或改良方法)
2. C3、C4 和其他成分
吞噬功能
1. 四氮唑蓝清除能力
2. 白细胞趋化性测定
3. 杀菌能力测定

[a] 结合病史及体格检查,该检查可以诊断超过 95%的原发性免疫缺陷患者

[b] 针对不同临床问题,以下所列细胞表面标志物可以相应的增多或减少

分类

重症联合免疫缺陷病(SCID)

先天性(常染色体隐性或X-连锁遗传)；在未经治疗情况下，患儿很少存活大于1岁。是细胞和体液免疫联合缺陷。

1. Swiss型：常染色体隐性遗传；有重度淋巴细胞减少，包括T细胞和B细胞的减少。某些病例是由于RAG-1或RAG-2基因突变引起的，在T和B细胞受体V(D)J重排的过程需要这两个基因产物联合发挥活性。

2. 腺苷脱胺酶(ADA)缺陷：常染色体隐性遗传；可以用基因治疗。

3. X-连锁SCID：缺乏外周T细胞和自然杀伤(NK)细胞。B细胞数量正常，但有功能缺陷。此类患者具有编码白细胞介素-2、4、7、9、15受体γ链的共有基因缺陷，导致这些重要细胞因子活性丧失。与此相同的白介素受体γ链缺陷表型可以在一种由于JAK3蛋白激酶基因突变引起的常染色体隐性遗传病中见到。这个酶与白介素-2、4、9，和15受体共同的γ链相关，是一个这些白介素受体共同的信号传导通路中的关键因素。

Rx 治疗

在某些SCID患者中骨髓移植是有效的。

T细胞免疫缺陷

1. DiGeorge综合征：是胚胎时期从第三、四咽囊而来的内脏(包括胸腺)发育不良造成的；常与先天性心脏病、甲状旁腺功能低下伴低钙抽搐、相貌异常、胸腺发育不良等并发；血清Ig水平可能正常，但特定的IgG和IgA抗体反应受损。

2. T细胞受体(TCR)复合物缺陷症：由于TCR复合物中的$CD3_{\gamma}$和$CD3_{\varepsilon}$成分的遗传突变造成的免疫缺陷而引起的。$CD3_{\gamma}$突变导致选择性的CD8 T细胞功能缺陷，而$CD3_{\varepsilon}$突变则引起CD4 T细胞减少。

3. Ⅱ类MHC分子缺陷症：在某些少见的情况下，患者的抗原呈递细胞的表面不能表达Ⅱ类MHC分子DP，DQ，和DR，引起胸腺中$CD4^{+}$ T细胞发育受限以及外周CD4 T细胞与抗原呈递细胞之间相互作用受抑。患者表现为反复支气管肺感染，慢性腹泻，和严重的病毒感染。

4. 遗传性嘌呤核苷酸磷酸酶缺陷症：与ADA在补救合成途径中的功能相似；细胞的功能缺陷可能与细胞内嘌呤代谢物堆积有关。

5. 共济失调-毛细血管扩张症：是一种ATM基因(基因产物与

DNA 修复有关)突变引起的常染色体隐性遗传疾病。临床表现包括小脑共济失调,眼与皮毛细血管扩张,免疫缺陷;并非全部患者均出现免疫缺陷;淋巴瘤在此类患者中常见;可能还有 IgG 亚类异常。

6. "裸露"综合征:"裸露"是"裸鼠"中"裸"的同义词,是 *whn* 基因突变导致的毛囊和胸腺上皮受损。表现为先天性无毛发,指甲营养不良,以及严重的 T 细胞免疫缺陷。

7. *Zap70* 激酶缺陷症:该酶是一种酪氨酸激酶,是 T 细胞受体复合物的关键成分。该基因突变导致 T 细胞免疫缺陷,表现为出生后 1 年内开始的反复机会感染。

℞ 治疗

T 细胞疾病的治疗是复杂并且已研究多年。应避免使用活疫苗和输注含有多种 T 细胞成分的血液。在某些严重 T 细胞缺陷的患者,应考虑预防性用药治疗卡氏肺孢子虫肺炎。

免疫球蛋白缺陷综合征

1. X-连锁丙种球蛋白缺乏症:是 Bruton 酪氨酸激酶基因(*Btk*)突变所致。循环中的 B 淋巴细胞明显减少;全部类型的免疫球蛋白水平都低下;常见的并发症有反复呼吸道感染以及慢性肠道病毒性脑炎,包括接种疫苗引起的脊髓灰质炎。相似的表现可见于正常 B 细胞发育相关基因突变引起的疾病,但属于常染色体隐性遗传。

2. 幼年一过性低丙种球蛋白血症:此病见于 3～6 月婴儿,由母源性 IgG 水平下降引起。

3. 孤立性 IgA 缺乏症:最常见的免疫缺陷病;大多数患者无明显感染机会增加;在输血或血浆时产生的针对 IgA 的抗体可能会导致过敏反应;可合并 IgG 亚型缺陷;通常是家族性。

4. IgG 亚型缺陷症:血清总 IgG 可以正常,但某些患者由于某些 IgG 亚类缺陷而易发生反复呼吸道感染。

5. 各种普通性免疫缺陷症:一组异质性综合征,以低丙种球蛋白血症,IgG、IgA 和 IgG 亚类缺陷和反复呼吸道感染为特征;相关症状还包括慢性贾第鞭毛虫病,小肠吸收不良,萎缩性胃炎伴重症贫血,良性淋巴组织增生症,淋巴网状系统肿瘤,关节炎,以及自身免疫病。

6. 伴高 IgM 血症的 X-连锁免疫缺陷症:多数患者是由编码 CD40L 的基因突变引起的,CD40L 是活化 T 细胞表达的跨膜蛋白,是在 T 细胞和 B 细胞相互作用、生发中心形成以及免疫球蛋白亚型转换中必须的蛋白。该病患者血清 IgM 正常或升高,伴有 IgG 和 IgA 缺

乏,以及反复呼吸道感染;患者的T细胞也有缺陷,表现为容易对机会病原体(卡氏肺孢子虫,隐孢子虫)反复感染。相关症状还包括中性粒细胞减少和肝胆系统疾病。

Rx 治疗

静脉应用免疫球蛋白(只用于反复细菌感染以伴有IgG缺陷的患者):

- 起始剂量400～500mg/kg,每3～4周一次。
- 调节剂量,使IgG水平>500mg/dl。
- 通常用于门诊患者。
- 是否治疗取决于临床症状的严重性以及对抗原刺激的反应。

其他免疫缺陷综合征

- 皮肤粘膜念珠菌病
- X-连锁淋巴增殖综合征
- Wiskott-Aldrich综合征
- 高IgE综合征
- 与免疫缺陷相关的代谢异常

(刘栩 栗占国 译)

161 系统性红斑狼疮,类风湿关节炎,及其他结缔组织病

结缔组织病

定义 即一组以皮肤、关节及其他结缔组织炎症,并伴有免疫调节异常,如自身抗体的出现及细胞免疫异常为特点的异质性疾病。各种疾病具有各自的特异性,但患者的临床表现多种多样,此外,不同疾病间的临床表现也常彼此重叠。

系统性红斑狼疮

定义及发病机制 病因不明,由致病的自身抗体及免疫复合物沉积继而导致组织细胞损伤的疾病。遗传,环境及性激素可能与发病密切相关。发病过程中存在T,B细胞的过度活化和抗细胞核决定簇自身抗体的产生以及T细胞的功能异常。

临床表现 90%的患者为育龄女性,黑人较白种人多发。病程常

呈恶化与相对静止交替进行。可能累及任何器官系统，疾病严重程度轻重不一。共同临床表现包括：

• 全身症状：疲倦、发热、不适、体重减轻。

• 皮肤表现：红斑（尤其是颧部蝶形红斑）、光过敏、血管炎、脱发、口腔溃疡。

• 关节炎表现：炎性、对称、非毁损性。

• 血液学表现：贫血（可能为溶血性贫血）、粒细胞减少症、血小板减少症、淋巴结病、脾大及动静脉血栓形成。

• 心肺表现：胸膜炎、心包炎、心肌炎及心内膜炎。

• 肾炎

• 胃肠道表现：腹膜炎、血管炎。

• 神经系统表现：器质性脑综合征、癫痫发作、精神障碍、脑炎。

药物性狼疮 由药物诱发，尤其见于普鲁卡因酰，肼苯哒嗪，异烟肼，氯丙嗪，甲基多巴，其临床及免疫改变与自发性系统性红斑狼疮相似。临床表现主要为全身症状，关节及胸膜心包的表现，中枢神经系统及肾脏损害少见。所有患者均存在抗核抗体（ANA）；也可能出现抗组蛋白抗体，但抗双链 DNA 抗体及低补体血症少见。大多数患者于停用上述药物后症状改善。

评估

• 病史及体格检查。

• ANA 的存在为主要表现，但低滴度 ANA 对于 SLE 的诊断并非特异。实验室评估应当包括：全血细胞计数（CBC）、血沉（ESR）、ANA 及其亚型（抗双链 DNA、抗单链 DNA、抗 Sm、抗 Ro、抗 La 及抗组蛋白等自身抗体）、补体水平（C3、C4、CH50）、血清免疫球蛋白、VDRL、凝血酶原时间（PT）、部分凝血活酶时间（PTT）、抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物及尿常规。

• 相应的放射学检查。

• ECG。

• 存在肾小球肾炎的证据时需考虑肾组织活检。

诊断 符合分类标准中四条或以上者可以诊断。

Rx 治疗

根据疾病的类型及临床表现选择治疗方案。以期控制急性、重症患者，当症状改善后应考虑维持治疗。治疗方案的选择主要依据（1）疾病是否危及生命或是否可能导致器官损害；（2）临床表现是否可逆；（3）采取预防疾病并发症及治疗的最佳手段。

保守治疗：用于非危及生命 SLE 的治疗

• 非甾体抗炎药（NSAIDs）：如布洛芬（ibuprofen）400～800mg，3～4 次/天。

• 抗疟药（羟氯喹 hydroxychloroquine 400mg/天）：可能改善全身、皮肤及关节症状，但在用药之前及期间需作眼底镜评估，以避免眼部不良反应。

危及生命的 SLE 患者的治疗

• 全身应用糖皮质激素。

• 细胞毒药物：有益于活动性肾小球肾炎；并可用于药物常规剂量治疗无效的重症患者。

1. 环磷酰胺（Cyclophosphamide）：是控制危及生命的活动性狼疮脑病的标准用药。用法：静脉冲击 7～25mg/kg，每四周一次。口服，1.5～2.5mg/kg/天同样有效，但膀胱毒性危险增加。

2. 吗替麦考酚酯（Mycophenolate mofetil）：短期研究提示部分 SLE 患者有效。

3. 硫唑嘌呤（Azathioprine）：用于不能耐受环磷酰胺者。

• 抗凝剂：可以用于合并血栓形成的并发症者。

类风湿关节炎（RHEUMATOID ARTHRITIS，RA）

定义及发病机制　病因未明的，以持续性滑膜炎为主要特征的慢性多系统疾病。常表现为对称性的外周关节炎。尽管 RA 以软骨破坏，骨侵蚀及关节变形为特点，其表现可多种多样。目前已提出 RA 发病与 HLA-DR4 的关系；此外遗传与环境因素可能与疾病的发生有关。RA 的发生发展是免疫介导的过程，表现为滑膜的增生，滑膜的淋巴细胞浸润，局部活化的淋巴细胞，巨噬细胞与成纤维细胞产生的细胞因子及趋化因子的增多。

临床表现　RA 人群发病率为 0.8%；女性为男性的三倍；随着年龄的增大患病率增加，四、五十岁为高发年龄。

关节表现：典型的对称性外周性多关节炎，表现为受累关节的疼痛，压痛及关节肿胀；晨僵多见；常常累及 PIP 及 MCP；持续的关节炎症可发展为关节变形。

关节外表现

皮肤表现：类风湿结节、血管炎。

肺部表现：结节、肺间质病变、细支气管阻塞性肺炎、胸膜病变、Caplan' 综合征［血清阳性 RA 合并尘肺］。

眼部表现：干燥性角结膜炎、巩膜外层炎、巩膜炎。

血液系统表现：贫血、费尔蒂综合征（脾大与中性粒细胞减少症）。

心脏表现：心包炎、心肌炎。

神经系统表现：继发于颈椎棘突病变的脊髓病、受压、血管炎。

评估

• 病史及体格检查，包括所有关节的仔细检查。

• 85%的患者类风湿因子阳性；其出现与疾病的严重程度，类风湿结节及关节外表现相关。

• 其他实验室检查：CBC，ESR。

• 滑液分析——有助于除外晶体性关节炎，感染性关节炎。

• 放射学检查——近端关节的骨量减少，关节间隙狭窄，关节边缘侵蚀。应拍摄胸片。

诊断 典型症状者诊断不难。早期可能不易诊断。RA 的分类诊断标准主要以调查研究为目的，但对于临床诊断可能有所帮助。

鉴别诊断 本病需和痛风、系统性红斑狼疮、银屑病关节炎、感染性关节炎、骨关节炎以及结节病进行鉴别。

Rx 治疗

目标：减轻疼痛，缓解炎症，改善或维持功能，预防长期关节损伤，控制系统受累。目前越来越倾向于疾病早期的强化治疗(图 161-1)。

• 对患者疾病及关节保护方面的教育。

• 物理及职业疗法——加强关节周围肌肉的锻炼，可考虑使用辅助装置。

• 阿司匹林或 NSAIDs。

• 关节内注射糖皮质激素。

• 全身应用糖皮质激素。

• 慢作用抗风湿药(DMARDs)——如甲氨蝶呤、肌注金制剂、羟氯喹、柳氮磺吡啶及 D-青霉胺，但上述药物均有各自的毒性。——需要对患者进行宣教及监督。此外此类药物已用来与肿瘤坏死因子 TNF 联合使用，但其毒性增加。

• 抗细胞因子治疗——如：TNF 抑制剂：依那西普(etanercept)、英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)，可有效控制许多 RA 患者的病情，并且可减缓关节损害放射学进展，减少致残；但可能存在严重感染等。IL-1 受体拮抗剂：阿那白滞素(anakinra)，可改善 RA 的症状与体征。

• 免疫抑制疗法——如：硫唑嘌呤，来氟米特，环孢霉素 A，环磷酰胺。通常用于 DMARDs 治疗无效者。

• 外科手术——关节变形导致的严重功能障碍者可考虑使用。

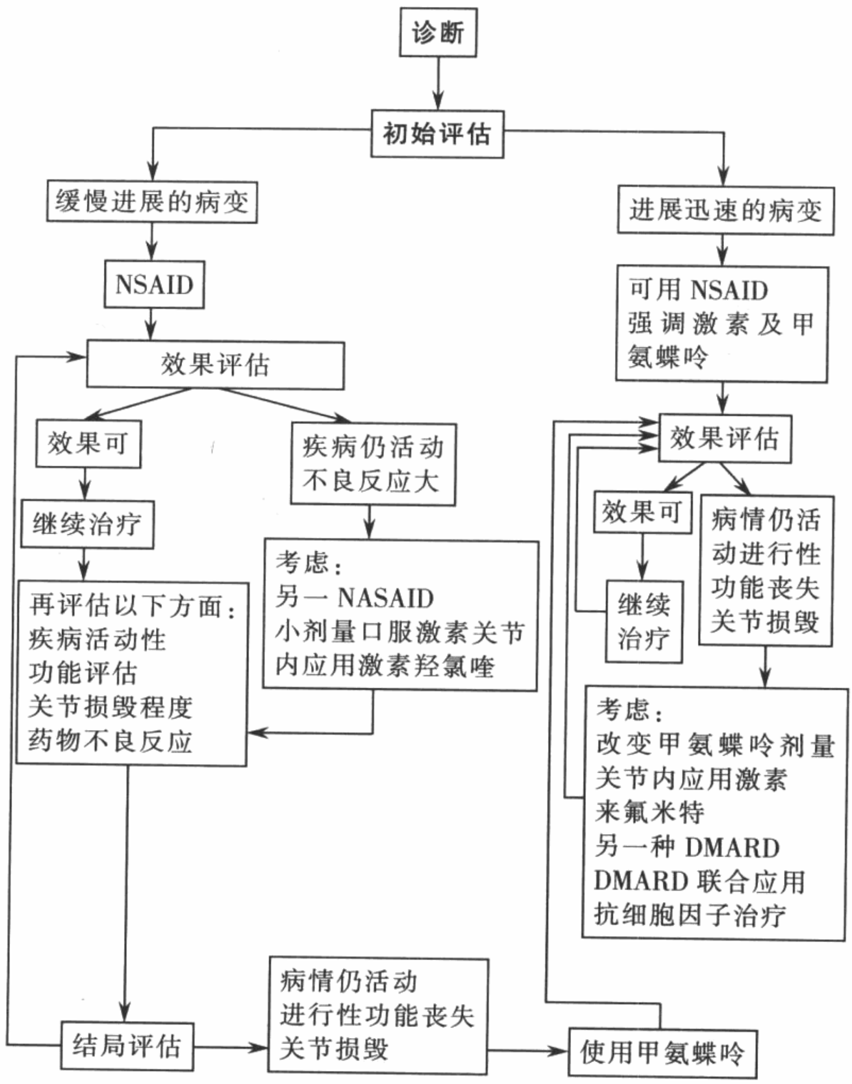


图 161-1 类风湿关节炎的治疗原则。非甾体类抗炎药(NSAID)；慢作用抗风湿药(DMARD)

系统性硬化症(SCLERODERMA，SSC)

定义及发病机理 以皮肤及各种内脏器官(主要累及胃肠道，肺脏，心脏及肾脏)的炎性改变以及血管纤维变性为特征的多系统疾病。发病机制未明，可能与导致血管内皮损伤及成纤维细胞活化的免疫机制有关。

临床表现

• 皮肤：表现为皮肤水肿及随后发生的皮肤纤维变性（主要出现于四肢，颜面，躯干），毛细血管扩张，钙质沉着及雷诺现象。

• 关节痛和或关节炎。

• 胃肠道表现：可表现为食管运动减弱；肠机能减退。

• 肺部表现：可表现为弥漫间质性肺纤维化；肺动脉高血压症。

• 心脏表现：可表现为心包炎，心肌病，传导异常。

• 肾脏：可表现为高血压，肾危象或肾衰竭（致死原因之一）。

主要分为两个亚型：

1. 弥漫型皮肤硬化症：快速进展的肢体近端及远端，面部及躯干皮肤的对称性增厚。早期可出现内脏病变。

2. 局限性皮肤硬化症：累及面部，肘以下肢体远端皮肤；预后较好；常具有 CREST 综合征的临床表现（钙质沉着，雷诺现象，食道运动功能障碍，指端硬化，毛细血管扩张）。

评估

• 病史及体格检查，应注意血压状况（是肾脏病变的预兆）。

• 实验室：ESR，ANA（抗着丝点抗体常与 CREST 有关），特异性抗体可能包括抗 DNA 拓扑异构酶 Ⅰ（抗 Scl-70）抗体及尿常规。

• 放射学改变：X 线胸片，如有胃肠道受累表现时行钡餐造影，双手 X 线片可能提示远端骨吸收及钙质沉着。

• 其他：ECG，可考虑皮肤活检。

℞ 治疗

• 对患者进行保暖，戒烟及预防食道反流等方面的宣教。

• 钙通道阻滞剂（如硝苯地平）有利于改善雷诺现象。其他药物：昔多芬，氯沙坦，酮色林及氟西汀也可能对疾病有益。

• 血管紧张素转化酶抑制剂对于控制高血压与肾脏病变的进展尤为重要。

• 制酸剂，H_2 受体拮抗剂，奥美拉唑及甲氧氯普胺可能有利于治疗食道反流。

• D-青霉胺可能有利于缓解皮肤增厚以及阻止器官受累，但其是否具有确切疗效仍存在一定争议；其隔日用量＞125mg 时，疗效并不相应增加。

• 糖皮质激素不能阻止 SSc 的慢性进展；但可用于治疗炎性肌炎或心包炎；疾病早期大量使用可能与肾危象的发展相关。

• 环磷酰胺可以改善合并肺泡炎的患者的肺功能及生存率。

• 依前列醇（前列腺环素）与波生坦（内皮素-1 受体拮抗剂）可能利于改善合并肺动脉高血压患者的心肺血流动力学。

混合结缔组织病(MCTD)

定义及发病机制 一种临床上同时具有SLE、SSc、多发性肌炎及RA等多种结缔组织病的临床特征的结缔组织病，抗核糖核蛋白抗体滴度较低。

临床表现 表现为雷诺现象、多关节炎、双手肿胀或指端硬化、食道功能障碍、肺纤维化及炎性肌病。约25%存在肾脏病变。常见的实验室异常包括ANA谱高滴度阳性，抗RNA抗体高滴度阳性。50%的患者存在类风湿因子阳性。

评估 与SLE及SSC相似。

Rx 治疗

相关研究较少。目前一般选用针对SLE、SSc、多发性肌炎及RA相应表现的对症措施进行治疗。

干燥综合征

定义 一组以外分泌腺的进行性淋巴细胞破坏为主要特征的免疫功能紊乱，常见临床表现为症状性眼干及口干，也可以并发腺外表现。中年女性多发，可为原发，也可继发于其他自身免疫性疾病。

临床表现

• 全身症状：可表现为疲倦。

• 干燥症状：可表现为干性角膜结膜炎(KCS)与口干燥症。

• 其他皮肤粘膜表面的干燥：可以累及鼻、阴道、气管粘膜及皮肤。

• 腺外表现：可表现为关节痛或关节炎、雷诺现象、淋巴结病、间质性肺炎、血管炎(常表现为皮肤血管炎)、肾炎及淋巴瘤。

评估

• 病史及物理检查：应特别注意口腔、眼及淋巴系统的检查，并注意是否存在其他自身免疫疾病。

• 疾病的标志之一是自身抗体的出现(ANA、RF、抗Ro抗体、抗La抗体)。

• 其他实验室检查：ESR，CBC，肝、肾及甲状腺功能检查；血清蛋白电泳(SPEP)(高丙种球蛋白血症或单克隆丙种球蛋白病时显著异常)及尿常规。

• 眼科检查：进行KCS的诊断：滤纸试验及玫瑰红染色检查。

• 口腔检查：检测基础唾液流率，并进行牙齿检查。

• 唇腺活检：表现为淋巴细胞的浸润及腺体组织的破坏。

诊断 诊断标准常包括KCS、口干燥症及自身免疫紊乱相关的血清学改变。有些分类标准中，唇腺活检阳性是必需的诊断指标——当存在干燥性角(膜)结膜炎或口干燥症而血清学检查阴性时，应当进行唇腺活检。

Rx 治疗

• 口腔及眼科专业医师对患者的定期随访。

• 缓解干燥症状：人工泪液、眼部润滑软膏、鼻喷剂、增加饮水次数、食用无蔗糖糖果、增加皮肤水分以及应用毛果芸香碱或西维美林均可能有助于缓解干燥症状。

• 羟氯喹——可能有助于缓解关节痛。

糖皮质激素——对于缓解干燥症状无效，但可能有利于改善腺体外表现。

(史晋霞 栗占国 译)

162 血管炎

定义与发病机制

是以血管炎症、损伤、管腔闭塞以及继而发生的组织器官缺血为特征的一组疾病。可以侵犯各级血管，其临床表现多种多样。血管炎大多数有免疫机制参与发病。可以是原发血管炎，也可以继发于其他疾病。此外，可以根据血管炎的临床表现、严重程度、组织学及治疗效果的不同来进一步诊断特定的血管炎类型。

原发血管炎

韦格纳肉芽肿 其临床特点为上、下呼吸道的肉芽肿性血管炎合并肾小球肾炎；上呼吸道损伤常累及鼻与鼻窦，出现鼻腔脓涕、血涕、粘膜溃疡、鼻中隔穿孔与软骨的破坏(即鞍状鼻)。肺部受累可能无症状，也可能出现咳嗽、咯血、呼吸困难等症状；眼睛也可受累；而肾脏受累则为致死的主要原因。

变应性肉芽肿性血管炎(过敏性血管炎与肉芽肿病) 多器官多系统的肉芽肿性血管炎，主要累及肺脏，临床上以哮喘、外周嗜酸细胞增多及嗜酸细胞的组织浸润为特征；也可以发生肾小球肾炎。

结节性多动脉炎 主要累及中等大小的肌性动脉，动脉造影常发

现动脉瘤；常常侵犯肾，肝，胃肠道，外周神经，皮肤及心脏的动脉；可伴有乙型肝炎。

显微镜下多血管炎 主要表现为小血管炎，可以累及肾小球与肺脏；中等大小的血管也可能受累。

巨细胞动脉炎（颞动脉炎） 表现为大中动脉的炎症；主要累及颞动脉，但也可以存在系统受累；其症状主要有头痛、下颌"跛行"、头皮压痛、发热与肌肉骨骼症状（风湿性多肌痛）；如眼部血管受累，则可以导致暴盲，是严重的并发症之一。

高安动脉炎 表现为大动脉血管炎，最易侵及主动脉弓及其分支；多见于青年女性；表现为上肢及颈部的炎症性症状与局部缺血症状，全身的炎症性症状与主动脉的反流等。

过敏性紫癜 主要累及皮肤，胃肠道及肾脏血管，多见于儿童，缓解后可以复发。

特发性混合型冷球蛋白血症 大多数患者合并丙型肝炎（其紊乱的免疫反应可以导致冷球蛋白的形成），临床上以皮肤血管炎，关节炎，周围神经病及肾小球肾炎为主要特征。

多血管炎重叠综合征（POLYANGIITIS OVERLAP SYNDROME） 一种原发的系统性血管炎，但不属于任一已知的血管炎类型。

皮肤血管炎 为一组功能紊乱的异质性疾病；主要表现为小血管的受累；常累及皮肤血管。

其他血管炎综合征（MISCELLANEOUS VASCULITIC SYNDROME）

- 川崎病（皮肤粘膜淋巴结综合征）
- 中枢神经系统孤立性血管炎
- 白塞综合征
- Cogan 综合征

继发血管炎综合征

- 药物诱发的血管炎
- 血清病
- 感染、恶性肿瘤及风湿性疾病相关的血管炎

评估（见图 162-1）

- 全面的病史采集及体格检查——应特别注意局部缺血及系统性炎症的症状与体征。
- 实验室检查——是评价器官受累状况的重要手段：例如血常规与分类，ESR，肾功能及尿常规检查，此外，还应当进行乙肝、丙肝及

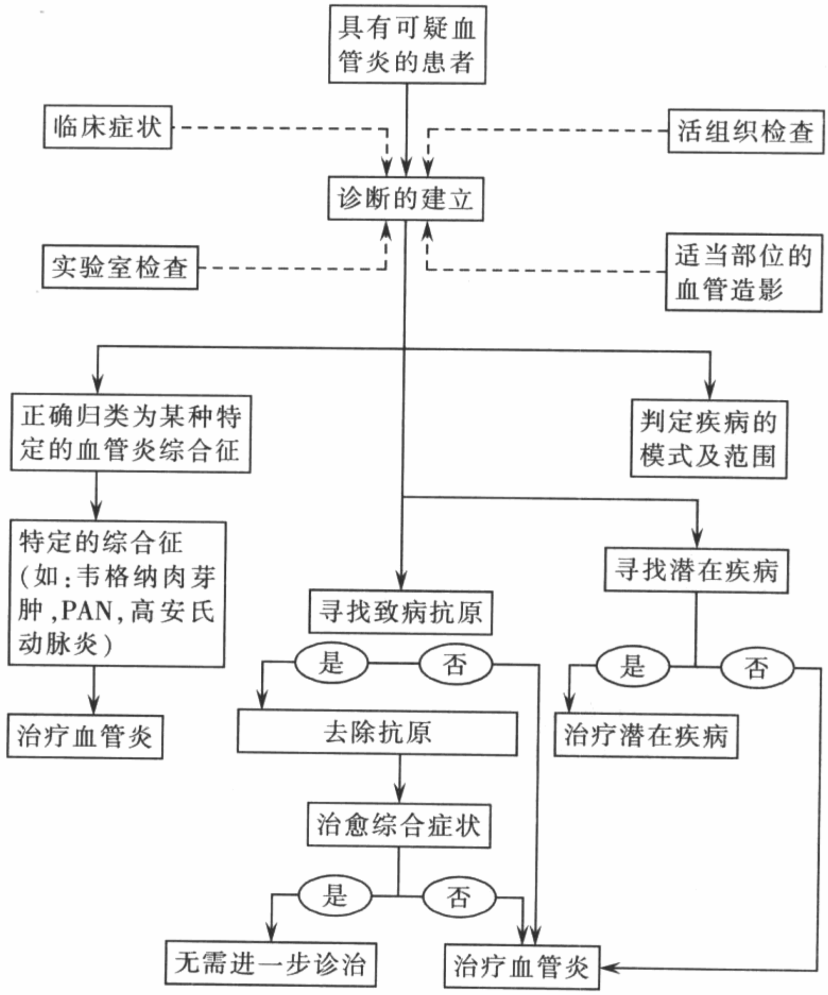


图 162-1 可疑血管炎患者的诊断流程

HIV 的相关血清学检查。

• 抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)——胞浆型抗中性粒细胞胞浆抗体与韦格纳肉芽肿密切相关;应当指出的是 ANCA 的检查仅是诊断的辅助手段之一,而不应当代替组织活检。

• 放射学检查——无论是否存在肺部症状,均应当拍摄 X 线胸片。

诊断 确诊通常需要通过动脉造影或受累组织的活检。

鉴别诊断

主要根据其器官系统受累的表现进行相应的鉴别诊断。使用免疫

抑制治疗之前必须除外感染及肿瘤的可能。

Rx 治疗

根据血管炎综合征的类型及其临床表现而采取不同的治疗方法。对于不易导致不可逆的器官系统功能障碍的血管炎或对免疫抑制剂无反应者(如，孤立的皮肤血管炎)不宜采用免疫抑制剂治疗。抗病毒因子对于治疗合并乙型、丙型肝炎的血管炎有效。单独使用糖皮质激素可能控制巨细胞动脉炎及高安动脉炎。细胞毒药物对于危及生命的器官系统受累者(特别是活动性肾小球肾炎)极为重要。常用药物如下：

- 泼尼松初始剂量 1mg/(kg・d)，之后逐渐减量，变为隔日给药，并逐渐停药。
- 环磷酰胺 2mg/(kg・d)，适用于无严重白细胞减少者。晨起大剂量饮水可以减少膀胱毒性。环磷酰胺静脉冲击($1g/m^2$/月)的治疗效果较差，但不能耐受每日口服环磷酰胺的患者可以选用。
- 甲氨蝶呤每周口服一次，剂量可增至 25mg/周，常用于非危重或不能耐受环磷酰胺的韦格纳肉芽肿患者的诱导缓解。此外，在环磷酰胺诱导缓解之后使用甲氨蝶呤，可能有维持缓解的作用。但肾功能不全或慢性肝病患者禁用或慎用。
- 硫唑嘌呤 2mg/(kg・d)治疗活动性疾病时效果较差，但在环磷酰胺诱导缓解后使用可以维持缓解。
- 如果上述方法仍不能控制症状，可以选用血浆置换作为辅助手段。

(史晋霞　栗占国 译)

163 强直性脊柱炎

定义

是以骶髂关节炎(常为双侧)为主要特点的中轴关节的慢性进展性炎性疾病，也可累及外周关节与关节外结构。好发于 20～30 岁的青年男性，与人白细胞抗原 HLA-B27 密切相关，在欧洲也被称为 Marie-Strumpell or Bechterew 病。

临床表现

- 下腰痛及僵硬：表现为休息后症状不能缓解，患者常于夜晚被迫

离床，晨起症状加重，活动后可以缓解。起病隐匿，病程超过 3 个月（常称为炎性下腰痛症状）。

• 中轴外关节炎：臀区及双肩关节受累者占 25%～35%，其余外周关节的受累达 30%，常为不对称性。

• 胸痛：主要为胸廓及肌肉附着点的受累。

• 关节外表现：主要包括急性前色素膜炎（约占患者的 20%）、主动脉炎、主动脉瓣关闭不全、胃肠道炎症、心脏传导障碍、淀粉样变及双上肺间质纤维化。

• 全身症状：可能有发热、疲乏及体重减轻等症状。

• 神经系统并发症：常与脊柱骨折或脱位有关（轻微创伤即有可能发生），可以出现寰枢椎半脱位及马尾综合征。

物理检查

• 受累关节的压痛。
• 胸廓活动度的减低。
• 腰椎前屈（Schober 试验）受限。

评估

• 大多数患者的 ESR 与 C 反应蛋白增高。
• 轻度贫血。
• 类风湿因子及 ANA 阴性。
• 炎性下腰痛但 X 线阴性者，HLA-B27 检查可能有助于诊断。

• 放射学表现：早期可能为正常表现。进展期及晚期可以出现以下表现：骶髂关节常为对称性受累，主要表现为纤维化及硬化后骨侵蚀，伴关节间隙的“假性增宽”。脊柱受累则可以出现椎体方形变及韧带骨赘，纤维环及前纵韧带的骨化可以导致“脊柱竹节样变”。起止点炎的部位也可以出现骨化，X 线片上可以有相应表现。MRI 可显示早期关节内炎症、软骨改变及骨髓水肿，当骶髂关节炎轻微，X 线平片无法显示时可选用骶髂关节 MRI 检查。

诊断

目前广泛采用修正纽约标准：即具有放射学依据的骶髂关节炎加以下条件之一即可诊断(1)炎性下腰痛病史；(2)腰椎活动受限；(3)胸廓活动度受限。

鉴别诊断　应与反应相关的脊柱关节病以及银屑病关节炎相鉴别（见图 163-1），还应除外弥漫性特发性骨质增生。

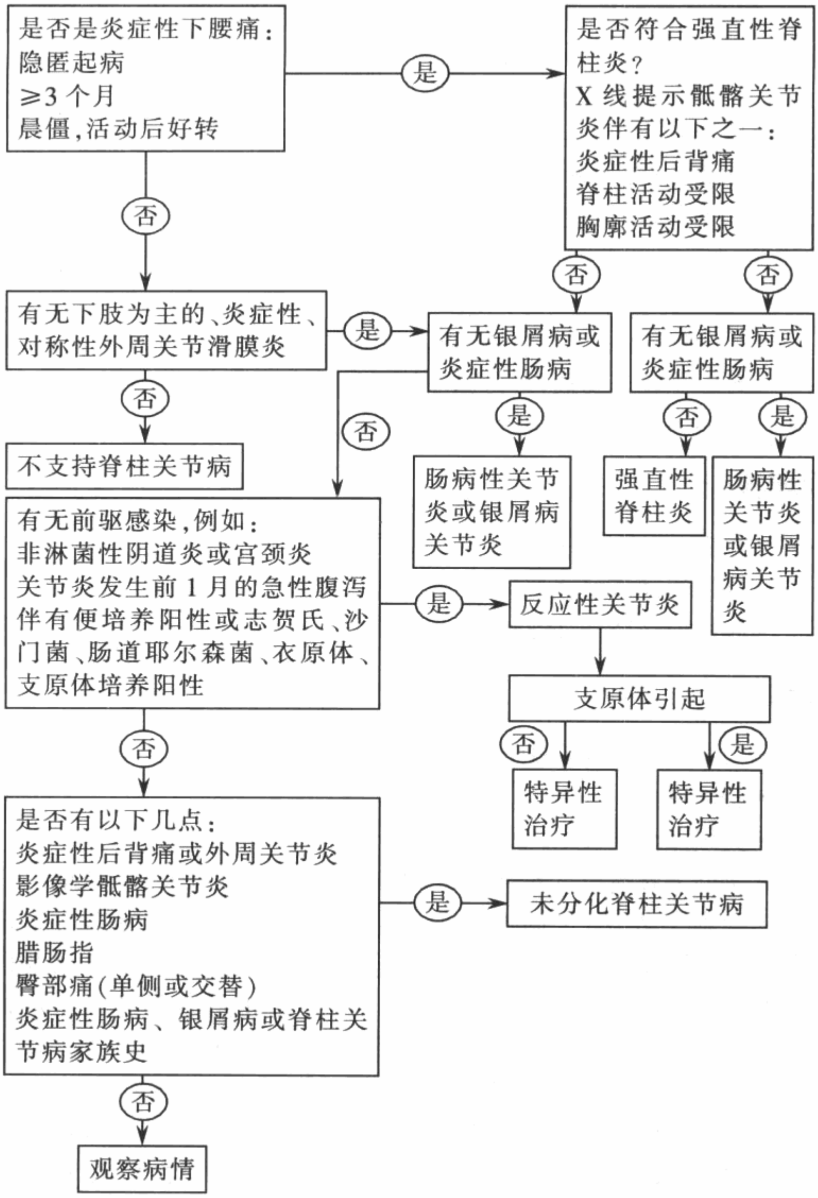


图 163-1 脊柱关节病的诊断流程

℞ 治疗

• 进行锻炼以保持关节功能位及关节活动是重要的辅助治疗手段。

• 目前已发现 TNF 拮抗剂(依那昔布,英夫利昔单抗)可以抑制疾病的活动度,并且改善关节功能。

• 非甾体抗炎药(如吲哚美辛缓释剂 75mg,每日一次或两次)对于大部分患者均有效果。

• 柳氮磺吡啶 2～3g/天及甲氨蝶呤 10～25mg/周,可能有效。

• 目前尚无使用全身糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗强直性脊柱关节病有效的相关报道。

• 辅助治疗包括以下几方面:关节内注射糖皮质激素治疗持续性附着点炎或外周滑膜炎;眼部应用糖皮质激素治疗眼葡萄膜炎;外科治疗严重受累或变形的关节。

(史晋霞 栗占国 译)

164 银屑病关节炎

定义

银屑病关节炎是一种慢性炎症性关节炎,5%～30%的银屑病患者可并发此病。部分患者特别是伴有脊柱炎者常携带 HLA-B27 组织相容性抗原。银屑病常于关节炎之前发病,但约 15%～20%的患者关节表现先于皮肤表现出现。此外,90%的银屑病关节炎患者可以出现指甲的改变。

关节受累的形式

• 不对称寡关节炎型:可以累及手、足的远端及近端指/趾间关节(DIP/PIP)、膝关节、腕关节及踝关节;可以出现"腊肠指",即手指腱鞘的炎症。

• 对称性多关节炎型:(占 40%)临床表现与类风湿关节炎相似,但其类风湿因子阴性,无类风湿结节。

• 远端指间关节为主型(占 15%):此型与银屑病的指甲改变密切相关。

• 残毁性关节炎(占 3%～5%)型:表现为侵蚀性、破坏性关节炎,并伴有严重的关节畸形及骨质溶解。

• 脊柱炎及或骶髂关节炎型:20%～40%的银屑病关节炎患者有中轴关节的受累,可以发生于无外周关节炎表现时。

评估

• 类风湿因子阴性。

• 可以出现再生障碍性贫血、血沉增快。

• 可能存在高尿酸血症。

• 炎性滑液及滑膜活检无特殊发现。

• 放射学表现：关节间隙的侵蚀、骨性关节强硬、指趾端簇样骨吸收、铅笔帽样改变（远端指/趾骨骨质增生，近端指/趾骨变细）；中轴受累的表现有：不对称的骶髂关节炎与不对称的非边缘韧带骨折。

诊断

炎性关节炎、类风湿因子阴性、放射学改变、银屑病皮肤及指甲的改变均支持此病的诊断（见图 163-1）。

Rx 治疗

• 针对皮肤及关节病变的协调治疗。

• 对患者的宣教，物理及职业疗法。

• TNF 调节因子（依那昔布，英夫利昔单抗）可以改善皮肤及关节的病变。

• 非甾类抗炎药（NSAID）。

• 关节内类固醇注射：部分情况下有效。由于全身应用糖皮质激素可能会诱使皮肤病变复发，所以应当较少使用。

• 金制剂及抗疟药对于银屑病关节炎的疗效尚有争议。

• 甲氨蝶呤 15～25mg/周及柳氮磺胺吡啶 2～3g/天有临床治疗效果，但均不能阻止关节的侵蚀。

（史晋霞　栗占国 译）

165 反应性关节炎与赖特综合征

定义

反应性关节炎是指继发于身体其他部位炎症的急性非化脓性关节炎。这一名称最初是指肠道或泌尿系统感染后发生的脊柱关节炎，主要见于 HLA-B27 阳性者。赖特综合征即关节炎、结膜炎及非淋菌性尿道炎的三联征。这一名词一直为人们所关注，现在被认为是反应性关节炎谱的一部分。

发病机理

85％以上的患者 HLA-B27 自身抗原阳性。考虑在具有适宜遗传背景的个体中，志贺氏菌、沙门氏菌、耶尔森氏菌及弯曲杆菌属导致的

肠道感染以及沙眼衣原体或其他因子导致的泌尿生殖系统炎症可以诱发反应性关节炎。

临床表现

肠道感染后反应性关节炎的性别比为1∶1,但泌尿生殖系统感染所致反应性关节炎主要见于青年男性。大多数病例在关节及其他症状发生前的1-4周均有泌尿生殖系统或肠道炎症史。

• 全身症状:表现为疲倦、不适、发热及体重减轻。

• 关节炎:常为急性、非对称性的寡关节炎,主要累及下肢,可以出现骶髂关节炎。

• 附着点炎:肌腱、韧带附着点炎,常表现为指(趾)炎、腊肠指(趾)、足底筋膜炎及跟腱炎。

• 眼部表现:可以出现结膜炎,症状常较轻;眼色素层炎、角膜炎及视神经炎较少见。

• 尿道炎:可表现为排尿淋漓不尽,也可以无症状。

• 其他泌尿生殖系统表现:可表现为前列腺炎、宫颈炎及输卵管炎。

• 皮肤粘膜表现:约1/3的患者可以出现龟头(漩涡状龟头炎)及口腔粘膜的无痛性溃疡;溢脓性皮肤角化:即出现过度角化的表皮的小囊泡,最常见于足底与手掌。

• 少见的临床表现:少数患者可以出现胸膜炎、心包炎、主动脉返流、神经系统表现及继发性淀粉样变性。

目前考虑反应性关节炎与HIV感染有关,或者有可能是HIV的症状表现之一。

评估

• 临床表现提示本病时,应用培养、血清学或分子生物学的方法来寻找诱发炎症的病原。

• RF及ANA阴性。

• 可能有轻度贫血、白细胞增多及血沉增快。

• HLA-B27的检测可能有助于不典型病例的诊断。

• 滑液分析——常为炎性滑液,滑液检查无晶体或感染的相关发现。

• 放射学——可以表现为伴有新骨膜骨形成的骨破坏、附着点骨化及骶髂关节炎(常为单侧)。

鉴别诊断

需与败血症性关节炎(革兰+/-菌)、淋病性关节炎、晶体性关节

炎及银屑病关节炎相鉴别(见图163-1)。

Rx 治疗

- 临床对照试验研究显示抗生素对反应性关节炎无效。及时予以抗生素治疗急性衣原体性尿道炎，可能会阻止继发反应性关节炎的发生。
- NSAIDs(如：吲哚美辛，25～50mg，口服，3次/天)对多数患者有效。
- 关节腔内注射糖皮质激素。
- 柳氮磺吡啶(逐渐增至3g/天，分服)对于部分持续性关节炎患者可能有效。
- 细胞毒疗法：例如硫唑嘌呤(1～2mg/kg/天)或甲氨蝶呤(7.5～15mg/周)，患者对其他药物耐药时可以考虑使用；但HIV感染者禁用。
- 眼色素膜炎可能需要眼部或全身糖皮质激素治疗。

转归

患者的预后各不相同，30%～60%疾病复发或持续存在，15%～25%可致残。

(史晋霞　栗占国 译)

166 骨关节炎

定义

骨关节炎，也称为退行性关节病。特征是关节软骨进行性退变和丢失，伴受累关节内及周围新骨形成、软组织增生。

原发性(特发性)骨关节炎：无明显诱因。

继发性骨关节炎：存在发病诱因，如外伤、反复局部刺激(职业、运动)、先天畸形、代谢紊乱、其他骨及关节病等。

侵蚀性骨关节炎：主要指手远端和/或近端指间关节的骨关节炎，伴滑膜炎，放射学检查可见关节表面有中心性侵蚀。

全身性骨关节炎：3个或3个以上关节或关节区受累。

流行病学

骨关节炎是最常见的关节疾病。危险因素包括年龄、女性、人种、遗传因素、关节外伤、反复局部刺激、肥胖、先天畸形、炎性疾病史、代谢

及内分泌失调。

发病机理

最早的变化发生在软骨，胶原纤维发生改变。蛋白酶导致软骨基质丢失。开始时蛋白多糖代偿性合成增加，但最终失代偿，导致全层软骨丢失。

临床表现

骨关节炎几乎能累及所有关节，但通常发生于负重关节和经常使用的关节，如膝、髋、脊柱、手关节。典型受累的手关节包括远端指间关节、近端指间关节、第一腕掌关节（拇指基底部）；较少累及掌指关节。

症状

- 与活动相关的一个或数个关节疼痛（休息及夜间痛不常见）。
- 休息或晨起后可有僵硬感，通常持续时间短（<30 分钟）。
- 关节不能活动或功能受限。
- 关节不稳定。
- 关节畸形。
- 关节摩擦音。

体征

- 慢性单关节炎或非对称性少和多关节炎。
- 关节边缘硬性或骨性肿大，如 Heberden 结节（手远端指间关节附近）、Bouchard 结节（手近端指间关节附近）。
- 轻微的滑膜炎伴非炎性渗出，但较少见。
- 骨摩擦音，在关节被动或主动活动时听到的“咔哒”声。
- 关节畸形，如膝的骨关节炎可由于股胫内侧、外侧间隙，胫膑间隙受累而出现内翻或外翻畸形。
- 活动受限，如髋关节内旋受限。
- 脊柱受累时（可能影响到椎间盘、椎间关节、棘旁韧带）可出现神经系统体征。

实验室与影像学检查

- 常规实验室检查通常正常。
- 血沉通常正常，但滑膜炎病人可增快。
- 类风湿因子、抗核抗体阴性。
- 关节液呈淡黄色，粘性好；白细胞计数<2000/μl：可用于排除晶体性关节炎或感染性关节炎。

• 最初放射学检查可以正常，随着病情进展，可出现关节间隙狭窄、软骨下骨硬化、软骨下囊肿、骨赘。与类风湿关节炎和银屑病性关节炎不同，其侵蚀性改变在软骨下沿着关节表面中心部位分布。

诊断

通常依靠关节受累方式、放射学检查、常规实验室检查阴性、滑液性质。

鉴别诊断 骨坏死，Charcot 关节，类风湿关节炎，银屑病性关节炎，晶体性关节炎。

Rx 治疗

• 病人教育，减轻体重，适当使用手杖等支撑物，适度运动以及受累关节周围肌肉的强化性锻炼均有益。

• 局部使用辣椒碱膏剂可减轻手或膝的疼痛。

• 对乙酰氨基酚，水杨酸盐，或非甾体抗炎药。

• 曲马多在非甾体抗炎药不能很好缓解症状时可以使用。由于它是阿片样激动剂，要考虑到潜在的成瘾的可能。

• 关节腔内注射糖皮质激素能缓解症状，但经常使用可加速软骨破坏，仅应偶尔使用。

• 关节腔内注射透明质酸钠用于对非药物治疗和止痛药无效的患者；当非甾体抗炎药禁用或无效时也可考虑使用。

• 定期关节灌洗，尽管对有些病例有效，但一项随机试验表明该方法与安慰剂等效。

• 葡糖胺和软骨素，尽管临床上广泛使用，但 FDA 并未批准用于骨关节炎。一些研究表明，相对于安慰剂而言，它们有轻微的改善症状的作用，但缺乏来自大规模安慰剂对照试验的证据。

• 不能全身性使用糖皮质激素。

• 关节镜下清创和灌洗对由于骨体丢失、软骨片游离或半月板破裂而出现机械力学症状，如不能行走的膝的骨关节炎患者有效。对没有机械力学症状的患者而言，其效果并不优于安慰剂。

• 关节置换术对经过强力内科治疗无效的、具有顽固性疼痛和功能丧失的进展性骨关节炎患者可以考虑使用。

（龙丽　栗占国　译）

167 痛风、假痛风及相关疾病

痛风

定义

痛风，是指单独或同时出现的一系列临床表现。高尿酸血症是痛风的生物学特点，提示血浆和细胞外液的尿酸已经过饱和，在适当的条件下，可以形成结晶产生临床症状。

发病机理

尿酸是嘌呤核苷酸代谢的终末产物，其产生与嘌呤代谢紧密相关。尿酸生成速度主要决定于细胞内 5-磷酸核糖-1-焦磷酸盐（PRPP）的浓度。尿酸主要通过肾脏排泄，先后经过肾小球滤过、肾小管分泌和重吸收。因此任何导致尿酸生成增多和/或排泄减少的因素都会引起高尿酸血症。（表 338-1，第 2309 页；哈氏内科学第 16 版）

急性痛风性关节炎 关节中能找到被白细胞吞噬的尿酸单钠结晶；炎症介质和溶酶体酶的释放可招募更多的吞噬细胞来到关节，产生滑膜炎症。

临床表现

急性痛风性关节炎：通常是单关节剧烈疼痛，但也可是多关节受累，可伴有发热。约有 50％的患者首次发作是在足关节（拇趾），而最终约 90％的患者会有足关节（拇趾）受累。急性发作一般会在数天或数周内自行消退，75％的患者会在 2 年内再次发作。鉴别诊断包括脓毒性关节炎、反应性关节炎、焦磷酸钙二水化物（CPPD）沉积病、类风湿关节炎。

腱鞘炎

慢性痛风性关节炎：痛风石：由炎症反应性巨细胞包绕尿酸单钠结晶聚集形成。发生于长期存在痛风的部位。

关节外的痛风石：通常发生在尺骨鹰嘴滑囊、外耳轮、对耳轮、前臂尺侧、跟腱。

尿酸性肾病：尿酸单钠结晶沉积于肾间质及锥体能引起慢性肾功能不全。

急性尿酸性肾病：尿酸盐沉积于肾小管引起可逆性急性肾功能衰竭；接受细胞毒性药物治疗的肿瘤病人易发。

尿酸性肾结石：美国 10％的肾结石患者是尿酸性肾结石。

诊断

• 滑液分析：唯一确诊痛风性关节炎的方法是进行关节抽液，在偏振光显微镜下观察到特征性针状负双折光性尿酸单钠结晶。所有关节液都应作革兰染色和细菌培养以排除感染。

• 血尿酸：正常并不能排除痛风。

• 尿尿酸：在日常饮食、未用药状态下，分泌量＞800mg/d 提示生成过多。

• 寻找危险因素：尿分析；血肌酐、血糖、血脂；全血细胞计数。

• 怀疑尿酸生成过多时，检测红细胞次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(HGPRT)和 5-磷酸核糖-1-焦磷酸盐(PRPP)水平有助于诊断。

• 关节 X 线片：疾病晚期时可见侵蚀性骨改变。

• 怀疑有肾结石时，应作腹部平片(但结石通常不显影)，必要时行静脉肾盂造影。

• 对肾结石作化学分析。

Rx 治疗

无症状性高尿酸血症 只有不到 5%的患者发展到痛风，因此并不主张治疗无症状性高尿酸血症，除非患者即将因肿瘤接受细胞毒性药物治疗。

急性痛风性关节炎 由于发作是自限性，能自发缓解，药物只用于减轻症状。对每一个患者均应考虑到治疗的毒副作用。

• 止痛。

• 非甾体抗炎药 没有禁忌证时可选用。

• 秋水仙碱 一般仅在开始发作后 24 小时内有效；过量时可威胁生命；下列情况禁用：肾功能不全，血细胞减少，肝功能试验大于正常的两倍，败血症。口服-每小时 0.6mg，直到症状缓解，或出现胃肠道副反应，或达到最大剂量 5mg。静脉用药可有危险，最好避免。必须使用时，24 小时不超过 2mg 并且以后的 7 天不能再用；已经口服过秋水仙碱的患者绝对不能再静脉用药。

• 关节腔内注射糖皮质激素 注射前必须排除脓毒性关节炎。

• 全身性使用糖皮质激素 用于对其他药物有使用禁忌证，并且排除了关节局部和系统性感染的多关节炎患者，应迅速减量。

降尿酸药 开始降尿酸治疗的指征包括：近期频繁发作的急性痛风性关节炎，多关节性痛风性关节炎，痛风石，肾结石，细胞毒性药物治疗时的预防。急性发作期禁用。开始用药时可诱发急性发作；可同时口服秋水仙碱 0.6mg/d，当尿酸降至 5.0mg/dl 时停药。

1. 别嘌呤醇　通过抑制黄嘌呤氧化酶而减少尿酸生成。肾功能不全的患者必须减量。该药有明显的副作用和药物间相互作用。

2. 排尿酸药(丙磺舒，苯溴马隆)　通过抑制肾小管重吸收而促进尿酸排泄；对肾功能不全的患者无效；不能用于下列情况：年龄＞60 岁，肾结石，痛风石，尿尿酸排出增多，细胞毒性药物使用时的预防。

焦磷酸钙二水化物(CPPD)沉积病(假痛风)

定义和发病机制

焦磷酸钙二水化物(CPPD)沉积病是一种急性或慢性炎症性关节疾病，通常发生于年龄较长者。膝和其他大关节最常受累。放射学检查可见钙盐沉积于关节软骨(软骨钙质沉着)；并非所有患者都有症状。

焦磷酸钙二水化物沉积病可为遗传性，特发性(多与年龄有关)，也可继发于甲状腺功能亢进、血色病、低磷酸酯酶症、低镁血症、甲状腺功能低下、痛风、褐黄病、关节创伤、严重的疾患或手术。

结晶并不在关节液中形成，而是从关节软骨脱落至关节腔，然后被白细胞吞噬，引起炎症反应。

临床表现

- 急性“假痛风”：发生于 25％以下的焦磷酸钙二水化物沉积病患者；膝关节最常受累，其他关节也可受累；受累关节红、肿、热、痛；许多患者可发现有软骨钙质沉着。小部分患者可有多关节受累。
- 慢性关节病：多关节进行性退行性改变。关节分布可提示 CPPD 常见的沉积部位，包括膝、腕、掌指关节、髋和肩关节。
- 对称性增生性滑膜炎：可见于早期发病的家族性患者。
- 椎间盘和韧带钙化。
- 脊柱狭窄。

诊断

- 在滑液中检出焦磷酸钙二水化物结晶可诊断。焦磷酸钙二水化物结晶为短小钝的杆状体、菱形体或立方体，有弱阳性双折光。
- 放射学检查可发现软骨钙质沉着和退行性改变(关节间隙狭窄、软骨下硬化/囊肿)。

• 小于 50 岁发病的患者应考虑有无继发性因素。

鉴别诊断 骨关节炎、类风湿关节炎、痛风、脓毒性关节炎。

Rx 治疗

• 非甾体抗炎药。
• 关节腔内注射糖皮质激素。
• 秋水仙碱不同程度的有效。

羟磷灰石钙沉积病

羟磷灰石钙(HA)沉积可引起钙化性滑囊炎和肌腱炎，关节病主累及肩和膝。异常羟磷灰石钙沉积可以是特发性，也可是继发于组织损伤、高钙血症、甲状腺功能亢进或慢性肾功能衰竭。羟磷灰石钙沉积是 Milwaukee 肩关节病的一个重要因素，这是一种极具破坏性的老年性慢性关节病，发生于肩关节和膝关节。羟磷灰石钙结晶很细小，瑞氏染色略呈紫色，茜红 S 染色呈亮红色。确诊需行电子显微镜或 X 光衍射检查。放射学表现与 CPPD 沉积病类似。治疗包括非甾体抗炎药、反复抽液和受累关节制动。

草酸钙盐沉积病

草酸钙盐结晶在关节的沉积可发生于原发性草酸盐沉着症(罕见)或继发性草酸盐沉着症(肾脏疾患终末期的一种并发症)。临床表现与痛风和 CPPD 沉积病类似。治疗效果欠佳。

(龙丽 栗占国 译)

168 其他关节炎

肠病性关节炎

溃疡性结肠炎或克隆病均可发生外周或中轴关节炎。关节炎可发生于肠道症状之后或之前。外周关节炎是短暂的、非对称性的，并且多数发生于膝和踝关节。发作通常在几周内消退，能完全缓解而不遗留关节破坏是其特征。肌腱附着点炎(肌腱和韧带在骨的附着点的炎症)可出现“腊肠指”样改变、跟腱炎、跖筋膜炎。中轴受累可出现脊柱炎和/或骶髂关节炎(通常是对称性的)。实验室检查为非特异性；类风湿因子阴性；外周关节放射学检查通常正常；中轴受累通常难以与强直性脊柱炎鉴别(参见图 163-1)。

治疗

直接针对潜在的炎症性肠病；非甾体抗炎药可减轻关节症状；柳氮磺吡啶对外周关节炎可能有效；一些无对照组的报道表明英利昔单抗(infliximab)治疗克罗恩病时，可改善关节炎。

Whipple病 (肠源性脂肪代谢障碍)高达75%的患者可出现关节炎，且通常先于其他症状发生。通常为对称性、短暂性少或多关节炎，但也可转为慢性。抗生素治疗对关节症状有效。

神经病性关节病

主要有Charcot关节，即一种严重的毁损性关节病，关节失去痛觉和位置觉；可发生于糖尿病性神经病变、脊髓痨、脊髓空洞症、淀粉样变病、脊髓或外周神经损伤。受累关节的分布随潜在疾病的不同而异。关节渗出液通常是非炎性的，但可呈血性。放射学检查能发现骨吸收或新骨形成伴骨脱位、骨碎裂。

治疗

关节固定；关节融合术可以改善功能。

复发性多软骨炎

是一种特发性疾病，其特征是复发性的软骨组织炎症。主要表现包括耳、鼻受累形成松软耳、鞍鼻畸形，气管、支气管软骨环炎症及塌陷，非对称性外周非破坏性多关节炎。其他的表现还包括巩膜炎、结膜炎、虹膜炎、角膜炎、主动脉瓣返流、肾小球肾炎和其他系统性血管炎的表现。通常是急性发作，伴1～2处软骨炎症表现。诊断主要靠临床表现，可通过受累软骨的活检证实。

治疗

糖皮质激素(泼尼松40～60mg/d始，随之减量)可抑制急性期表现，降低复发的严重度和频率。对激素无反应或需要大剂量激素治疗的患者可使用细胞毒性药物。当气道阻塞严重时，需行气管造口术。

肥大性骨关节病

本病是一种综合征，包括膜性新骨形成、杵状指(趾)、关节炎。多

数见于肺癌患者，但也可见于慢性肺或肝疾患，先天性心、肺或肝疾患，特发性和家族性病例。症状包括主发生于四肢远端的烧灼痛和酸痛。放射学检查能显示长骨末端骨膜增厚伴新骨形成。

Rx 治疗

诊断和治疗相关疾病；阿司匹林，非甾体抗炎药，其他的止痛药，迷走神经切断术或经皮肤的神经阻断术有助于减轻症状。

纤维肌痛综合征

是一种常见的疾病，表现包括疼痛、酸痛、躯干和四肢僵硬感、出现一些特定的压痛点。女性多于男性。常见于睡眠障碍者。诊断依靠临床表现；查体可见软组织压痛点，但没有客观的关节异常的体征、实验室检查或放射学改变。

Rx 治疗

苯二氮䓬类、三环类药物可用于睡眠障碍；局部治疗（痛点热疗、按摩、注射）；非甾体抗炎药。

反射性交感神经营养不良综合征(RSDS)

是一种疼痛和触痛综合征，通常累及整个手或足，伴血管舒缩状态不稳定、皮肤营养改变和快速进展性骨脱矿质。病变进展通常发生于一些促发因素之后，如局部外伤、心肌梗死、中风、外周神经损伤。早期诊断和治疗能有效预防致残。

Rx 治疗

措施包括止痛、冷/热疗、锻炼、交感神经阻断、物理治疗联合短期大剂量泼尼松。

风湿性多肌痛(PMR)

是一种临床综合征，其特征性表现包括：肩胛带、骨盆带或颈部疼痛、晨僵持续1个月以上，血沉增快，对小剂量泼尼松（15mg/d）反应快。极少发生于50岁以前。风湿性多肌痛可与巨细胞性（颞）动脉炎并发，这需要更大剂量的泼尼松治疗。诊断需包括详细的病史询问以排除可能提示巨细胞性动脉炎的症状（162章）；血沉；实验室检查以排

除其他的疾病，通常包括类风湿因子、抗核抗体、全血细胞计数、肌酸磷酸激酶、血清蛋白电泳；肾脏、肝脏和甲状腺功能检测。

Rx 治疗

泼尼松 10～20mg/d 可很快改善症状，但治疗可能需要持续数月至数年。

骨坏死(缺血性坏死)

是由血供障碍引起骨细胞死亡，最终导致骨坏死。通常与以下因素有关：糖皮质激素治疗、结缔组织疾病、外伤、镰刀细胞病、栓塞、酗酒。通常累及股骨头和肱骨头、股骨髁和邻近的胫骨。大于 50％的患者双侧髋部受累。临床表现通常为急性发作的关节痛。早期改变不能被 X 光平片发现，但 MRI 能很好识别。晚期改变可见骨塌陷(“新月征”)、关节表面变平伴关节间隙消失。

Rx 治疗

减轻负重益处不清；非甾体抗炎药能减轻症状或体征。疾病早期阶段可以考虑外科手术以增强血流，但疗效有争议；当发展至晚期阶段，疼痛对其他治疗无反应时，可考虑行关节置换术。

关节周围疾病

滑囊炎 是指包绕于附着在骨突起的腱和肌肉周围的薄壁滑囊的炎症。最常累及肩峰下和股骨大转子的滑囊。

Rx 治疗

避免可能加重的因素，休息，非甾体抗炎药，局部糖皮质激素注射。

肌腱炎 尽管可以累及所有的肌腱，但通常累及回旋套肌腱，尤其是冈上肌。疼痛为钝痛和酸痛，但肌腱在肩峰下受压时会转为急性尖锐性疼痛。

Rx 治疗

非甾体抗炎药、糖皮质激素注射、理疗可能有效。回旋套或二头肌肌腱可能突然断裂，通常需要外科手术修补。

钙化性肌腱炎 是钙盐在肌腱沉积造成的，通常发生于冈上肌。疼痛可以突然发生并且非常剧烈。

粘连性关节囊炎（“冻肩”） 由于肩关节长期处于强迫性固定不动的姿势造成的。肩部疼痛、触痛，主动活动和被动活动均受限。

Rx 治疗

可以自发缓解；非甾体抗炎药、局部注射糖皮质激素、理疗可能有效。

（龙丽 栗占国 译）

169 结节病

定义

一种病因不明的全身性肉芽肿性疾病。特征是受累器官可见T淋巴细胞、单核巨噬细胞聚集和非干酪样上皮样肉芽肿，正常组织结构被破坏。

发病机理

单核细胞，绝大多数是辅助性T淋巴细胞和单核巨噬细胞，聚集在受累器官，然后形成肉芽肿。炎症介质的释放对实质有损伤尚无实证，但炎症细胞在受累组织的聚集可破坏其结构，进而影响其功能。严重的实质破坏可以导致不可逆的纤维化。

临床表现

10%～20%的病例由于发现无症状的肺门肿大而得到诊断。在功能受到影响和容易发现结节的器官临床上可以观察到结节样改变。本病可呈急性或隐匿性发作。

1. 急性结节病：占20%～40%。

a. Lofgren综合征：肺门肿大，结节性红斑，始于一侧或双侧踝关节进而发展至其他关节的急性关节炎。

b. Heerfordt-Waldenstrom综合征：腮腺肿大，发热，前葡萄膜炎，面神经瘫痪。

2. 隐匿性发作：占40%～70%。呼吸道症状体征最常见。全身或胸外症状体征相对少见。

结节病的表现还包括：

• 全身症状：发热，体重减轻，厌食，疲乏。

• 肺脏：最易累及的器官：90％的结节病患者在整个病程的某一时期会出现异常的胸部X线表现。特征性改变包括：肺门肿大，肺泡炎，间质性肺炎；气道可能受累引起气道阻塞；胸膜病变和咯血不常见。

• 淋巴结：75％～90％的患者会出现胸腔内淋巴结肿大。

• 皮肤：25％的患者可有皮肤受累；病变包括结节性红斑、斑疹、斑丘疹、皮下结节、冻疮样狼疮（面部、手指、膝关节处青紫色发亮的硬节样皮肤损害）。

• 眼：最多可有25％的患者出现葡萄膜炎，可进展至失明。

• 上呼吸道：20％患者鼻粘膜受累，5％喉粘膜受累。

• 骨髓和脾：可能发生轻度贫血和血小板减少。

• 肝脏：活检提示60％～90％受累，一般无重要临床意义。

• 肾脏：实质疾病，继发于钙代谢异常的肾结石。

• 神经系统：中枢/周围神经病变，慢性脑膜炎，垂体受累，占位性病变，癫痫发作。

• 心脏：心律紊乱和/或收缩功能异常，心包炎。

• 肌肉骨骼：骨病变累及骨皮质的见于3％～13％的患者，包括囊性变和网状改变；指（趾）炎；25％～50％的患者可出现关节受累，呈膝、踝、近端指间关节的慢性单或少关节炎。

• 其他系统：内分泌/生殖系统，外分泌腺，胃肠道。

实验室与影像学检查

• 病史和体格检查排除辐射和其他引起肺内病变的原因。

• 全血细胞计数，血钙，肝功能，血管紧张素转换酶，结核菌素试验，皮肤对照试验。

• 胸部X线检查，心电图，肺功能试验。

• 肺活检或其他受累器官活检。

• 支气管肺泡灌洗和肺镓扫描有助于决定治疗时机和追踪治疗效果；但并无统一意见。

诊断

建立在临床表现、放射学改变和组织学检查的基础上。在开始治疗前，必须作肺或其他受累器官活检以确诊。经支气管肺活检通常对诊断已足够。血液检查没有诊断价值。鉴别诊断包括肿瘤、感染、人类免疫缺陷病毒（HIV）、其他的肉芽肿性疾病。

治疗

许多病例可自发缓解，因此决定治疗时机比较困难也存在争议。明显的眼、心脏、中枢神经系统受累或进展性肺部病变是治疗的主要指征。通常予以泼尼松 1mg/(kg · d)，应用 4～6 周，之后 2～3 月内逐渐减量。甲氨蝶呤通常作为二线药。其他的免疫抑制剂已用于难治性病例，但只有无对照组的一般临床报道。

预后

多数急性发作的患者没有明显的后遗症。总的说来，50％的患者会遗留某些永久性器官功能丧失；15％～20％的患者病情始终活跃或间隙性复发；疾病直接导致死亡的占 10％。呼吸道异常是引起结节病发病和死亡的主要原因。

（龙丽　栗占国 译）

170 淀粉样变病

定义

淀粉样变病是蛋白折叠导致不溶性淀粉样原纤维沉淀，主要沉积于器官和组织的细胞外间隙。临床表现决定于解剖分布和淀粉样蛋白沉淀的密度和范围，从局部沉淀引起轻微表现到累及任何系统引起严重的病理生理改变，均可发生。

分类

根据纤维形成蛋白的不同种类进行分类，每型有各自的生化和临床特点。

• 轻链淀粉样变病(AL)：临床上最常见的系统性淀粉样变病；发生于原发性特发性淀粉样变病和与多发性骨髓瘤相关的淀粉样变病。

• 淀粉状蛋白 A 淀粉样变病(AA)：发生于继发性淀粉样变病，通常为慢性感染性疾病和遗传性周期性发热综合征的并发症。

• 家族遗传性淀粉样变病：包括几种不同的类型，是基因突变导致蛋白折叠和原纤维形成增强，为显性遗传。

• $A\beta_2M$：慢性血液透析相关性淀粉样变病；相当于 β_2 微球蛋白。

• 局部或器官局限性淀粉样变病：包括 $A\beta$；可在阿耳茨海默氏病和道氏综合征患者的神经炎性斑块和脑血管壁上找到。

临床表现

临床特点各异，完全决定于原纤维蛋白的生化性质。常见受累部位如下：

• 肾脏：见于 AA 和 AL；蛋白尿，肾变病，氮质血症。

• 肝脏：见于 AA，AL 和家族遗传性淀粉样变病；肝肿大。

• 皮肤：AL 的特征性改变，但也可见于 AA；蜡样变性丘疹。

• 心脏：AL 和家族遗传性淀粉样变形常见；慢性心功能不全，心肌肥大，心律失常。

• 胃肠道：所有类型均常见；胃肠梗阻或溃疡，出血，蛋白丢失，腹泻，舌肥大，食管运动失调。

• 关节：通常见于 AL，也见于骨髓瘤；关节周围淀粉样蛋白沉淀，"肩垫征"：硬性淀粉样蛋白沉积于肩关节周围的软组织，对称性肩关节、腕关节、膝关节、手关节受累。

• 神经系统：家族遗传性淀粉样变病的突出表现；外周神经病变，体位性低血压，痴呆。AL、Aβ_2M 患者可出现腕管综合征。

• 呼吸道：AL 可累及下呼吸道；局部淀粉样变病可引起上呼吸道梗阻。

• 血液系统：选择性凝血因子缺陷。

• 内分泌：可浸润甲状腺或其他腺体，但极少引起功能障碍。

诊断

需要对受累组织进行活检，并使用正确的染料（如刚果红）鉴别淀粉样蛋白。吸出腹部脂肪垫或对直肠粘膜行活检可以鉴别淀粉样原纤维蛋白。血清和尿液电泳或免疫电泳有助于发现病变蛋白。

预后

根据淀粉样蛋白的类型及器官受累的不同而不同。AL 淀粉样变病平均生存期≤12 个月；与多发性骨髓瘤相关的淀粉样变病预后差。肾功能衰竭和心脏病变是主要的死因。

Rx 治疗

AL 淀粉样变病对泼尼松联合烷化剂治疗有反应，推测是由于这些药物影响了 AL 淀粉样蛋白合成。干细胞移植和免疫抑制剂可给部分病人带来长期缓解，但也可发生严重的并发症甚至死亡。碘阿霉素（IDOX）能结合并促进 AL 淀粉样蛋白吸收，初步研究表明一部分

病人对其有短暂的反应。仔细选择病例肾移植可能有效。AA淀粉样变病的治疗需控制潜在的感染性疾病。秋水仙碱(1～2mg/d)可以预防家族性地中海热的急性发作从而阻断淀粉样蛋白沉积。对家族遗传性淀粉样变病的患者而言，遗传咨询很重要，而且现在肝移植已取得了成功。

（龙丽　栗占国 译）

第 13 部分　内分泌和代谢疾病

171　垂体前叶和下丘脑疾病

垂体前叶通常被称为“主腺体”，因为它与下丘脑共同控制着其他多种腺体的复杂调节功能（图 171-1）。垂体前叶主要分泌 6 种激素(1)泌乳素（PRL）；(2)生长激素（GH）；(3)促肾上腺皮质激素（ACTH）；(4)黄体生成素（LH）；(5)卵泡刺激素（FSH）；和(6)促甲状腺素（TSH）。垂体激素为脉冲式分泌，反映了特定的下丘脑释放因子的间歇调控。每种垂体激素都在周围靶腺产生特定的反应。反过来，周围靶腺的激素产物又在下丘脑和垂体水平产生反馈调控，以调节垂体的功能。垂体疾病包括肿瘤在内，可引起肿瘤压迫症状和由于一种或多种垂体激素分泌过多或缺乏的临床综合征。

垂体肿瘤

垂体腺瘤为良性的单克隆肿瘤，来源于五种垂体前叶细胞之一，可引起由于垂体激素分泌过多或肿瘤压迫周围组织包括下丘脑和/或垂体组织而引起的临床表现。分泌泌乳素的肿瘤是最常见的垂体肿瘤，且女性发生率高于男性。分泌 GH 和 ACTH 的肿瘤约各占垂体瘤的 10%～15%。约 1/3 的腺瘤为临床无功能且不产生明显的临床高分泌综合征。腺瘤可分为微腺瘤（<10mm）或大腺瘤（≥10mm）。其他蝶鞍肿物包括颅咽管瘤、Rathke 囊肿、脊索瘤、黑色素瘤、垂体转移瘤和神经胶质瘤。

临床特征　肿物引起的症状包括头痛；由于视交叉上部受压引起的视觉丧失（典型表现为双颞侧偏盲）；以及烦渴、多汗、视神经麻痹和颅神经侧面受压引起的面部感觉减退。肿瘤压迫垂体柄可导致轻度高泌乳素血症。还可出现垂体功能低下或激素分泌过多的症状（见下）。

垂体卒中是内分泌急症，典型表现包括严重头痛、双侧视觉改变、视神经麻痹以及严重时出现心血管功能衰竭和意识丧失。该症可导致低血压、严重的低血糖、中枢神经系统出血和死亡。患者若无视觉丧失或意识障碍通常可观察并予高剂量糖皮质激素保守治疗；若出现上述症状时应考虑手术减压。

诊断　应行特定垂体层面的矢状位和额状位的 T1 时相 MRI 成像。若患者的病变靠近视交叉，应使用视野测量技术进行视野测定。最初的激素测定见表 171-1。

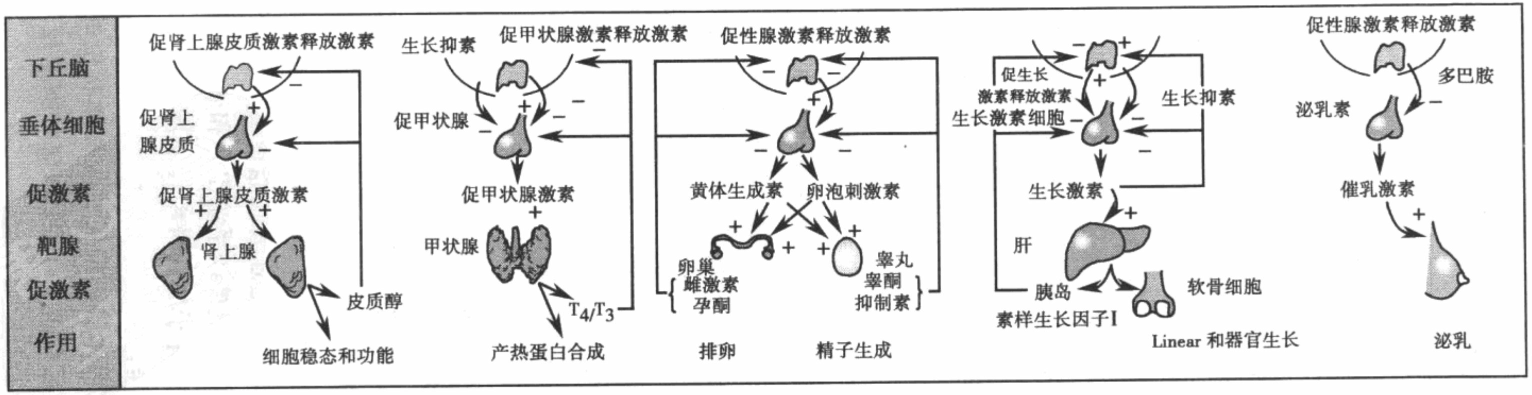


图 171-1 垂体轴示意图。下丘脑激素通过调节垂体前叶激素，控制靶腺体分泌。外周激素反馈性调节下丘脑和垂体激素

表 171-1 垂体腺瘤最初的激素测定

垂体激素	功能亢进的检测	功能缺乏的检测
泌乳素	泌乳素	
生长激素	胰岛素样生长因子-Ⅰ(IGF-Ⅰ)	生长激素刺激试验
促肾上腺皮质激素	24 小时尿游离皮质醇或 1mg 过夜地塞米松抑制试验	晨 8 时血清皮质醇或 ACTH 刺激试验
促性腺激素	卵泡刺激素,黄体生成素	男性测定睾酮 女性询问月经史
促甲状腺激素	促甲状腺激素,游离-T_4 α-亚单位	促甲状腺激素,游离-T_4
其他		

发生垂体卒中时,垂体 CT 或 MRI 可显示蝶鞍出血、垂体柄偏移和垂体组织受压。

治疗

垂体手术的指征为肿物侵犯周围组织或旨在纠正激素的高分泌(见下)。对大多数患者而言,经蝶切除而不是经额切除是理想的手术入路。目的是选择性切除垂体肿物而不损伤正常的垂体组织,以降低发生垂体功能减退的可能性。术后可出现短暂或永久性尿崩症、垂体功能减退、脑脊液鼻漏、视觉丧失和颅神经麻痹。肿瘤侵犯蝶鞍外组织很难靠手术治愈,但手术切除可减轻肿瘤压迫并减少激素的分泌过多。放疗可作为手术治疗的辅助措施,但超过 50%的患者可在 10 年内出现激素缺乏,通常是由于下丘脑受损。分泌泌乳素、生长激素和促甲状腺激素的肿瘤对内科治疗也是有效的。

垂体激素分泌亢进综合征

高泌乳素血症

在垂体激素中,泌乳素是一种独特的激素,因为其主导的中枢控制机制为抑制性,即多巴胺介导的对泌乳素释放的抑制作用。泌乳素的作用有诱导和维持泌乳、降低生殖功能和性欲(通过抑制促性腺激素释放激素(GnRH)、促性腺激素和性腺类固醇的合成来起作用)。

病因学　妊娠和泌乳时可出现生理性泌乳素水平的升高。然而，当泌乳素水平＞100μg/L 时，分泌泌乳素的垂体腺瘤（泌乳素瘤）是最常见的病因。不太明显的高泌乳素血症通常是由药物（氯丙嗪、奋乃静、氟哌啶醇、胃复安、鸦片剂、H_2 受体阻断剂、阿米替林、胺前体再摄取抑制剂（SSRIs）、钙通道阻断剂、雌激素）、垂体柄受损（肿瘤、淋巴细胞性垂体炎、肉芽肿病、创伤、放射线）、原发性甲状腺功能低下或肾功能衰竭。刺激乳头也可以引起急性的泌乳素释放。

临床特征　在女性，高泌乳素血症的特点是闭经、溢乳和不孕。在男性，常见的症状为性腺功能减退（177 章）或肿瘤压迫症状。

诊断　应测定清晨空腹的泌乳素水平；当临床高度怀疑本病时，应测定多个不同时间的泌乳素水平。当出现高泌乳素血症时，应排除非肿瘤性原因（如妊娠试验、甲状腺功能低下、药物）。

Rx 治疗

如果患者正在服用的药物可引起高泌乳素血症，若可能应停用该药物。若潜在引起泌乳素升高的原因不明，应行垂体 MRI。切除下丘脑或蝶鞍病变可逆转因垂体柄受压而引起的高泌乳素血症。应用多巴胺激动剂进行药物治疗的适应证为泌乳素微腺瘤，用以抑制溢乳、恢复性腺功能或意欲受孕时。若不想受孕应选择性给予雌激素替代治疗。应用多巴胺激动剂治疗泌乳素大腺瘤时，可缩小肿瘤并降低泌乳素水平。卡麦角林（起始剂量每周 0.5mg，一般治疗剂量 0.5～1mg，每周两次）或溴隐亭（起始剂量 1.25mg，一般治疗剂量 2.5～5mg 口服，每日三次）是两种最常用的多巴胺激动剂。这些药物开始时应在睡前与食物同服，继而逐渐增加剂量，以减少恶心和体位性低血压这些副作用的发生。其他副作用包括便秘、鼻腔充血、口干、作噩梦、失眠或眩晕；减少剂量通常可以使上述症状缓解。多巴胺激动剂可诱发或恶化潜在的精神性疾病。微腺瘤的自然缓解可能是由于梗死引起的，可见于高达 30％的患者。对于药物治疗无效的泌乳素大腺瘤应行手术切除。

泌乳素微腺瘤的妇女合并妊娠时应停用溴隐亭，因为妊娠时肿瘤显著增大的危险性小。对于大腺瘤的患者，应每三个月进行一次视野测定。若出现严重头痛和/或视野缺损应行垂体 MRI。

肢端肥大症

病因学　生长激素过度分泌的原因主要是垂体腺瘤，很少是由垂体外分泌生长激素或下丘脑或外周分泌生长激素释放激素的肿瘤引起的。

临床特征 在儿童，生长激素过度分泌发生在长骨骨骺闭合之前，可引起巨人症。成人肢端肥大症的发生通常是缓慢的。患者可能会注意到外的改变、齿距增宽、声音低沉、打鼾、鞋或手套的尺码增大、戒指变紧、多汗、皮肤多油脂、关节病以及腕管综合征。体检时可发现额部皱褶、腭部增大伴凸腭、舌大、甲状腺肿大、皮肤皱褶、足跟底增厚以及高血压。相关疾病包括心肌病、左室肥厚、舒张功能不全、睡眠呼吸暂停、糖尿病、结肠息肉和结肠恶性病变。总体死亡率约增加3倍。

诊断 胰岛素样生长因子-Ⅰ是一项有用的筛查指标，若升高则提示肢端肥大症。由于生长激素呈脉冲式分泌，一次测定任意时间的生长激素水平对筛查无任何帮助。口服75g葡萄糖后1～2小时生长激素不能被抑制到小于1μg/L可确诊肢端肥大症。

Rx 治疗

许多大腺瘤的患者仅靠手术不能使生长激素水平恢复正常；生长抑素类似物可作为辅助的内科治疗抑制生长激素的分泌，并对肿瘤缩小有一定的作用。奥曲肽(50μg，皮下注射，每日三次)可用作初始治疗。一旦能够耐受副作用(恶心、腹部不适、腹泻、腹胀)，可换用长效制剂(20～30mg，肌注，每2～4周一次)。垂体放射治疗也是一项辅助治疗措施，但远期垂体功能低下的发生率较高。

库欣氏病

见174章。

无功能和分泌促性腺激素的腺瘤

这些肿瘤通常表现微一种或多种激素缺乏或肿瘤压迫的症状。典型的表现为肿瘤分泌小量的完整促性腺激素(通常为FSH)和未结合的α、LH-β和FSH-β亚单位。手术指征为出现肿瘤压迫或垂体功能低下；无症状的小腺瘤可行常规MRI和视野测定进行随访。诊断要靠切除的肿瘤组织的免疫组化分析来确定。

分泌TSH的腺瘤

分泌TSH的腺瘤很少见，一旦发生通常为大腺瘤并有周围侵犯。患者可出现甲状腺肿大和甲亢，和/或蝶鞍侵犯。诊断要基于不相称的正常或升高的TSH水平下血清游离T_4水平的升高和MRI证实有垂体腺瘤。该病有手术指征，并通常在手术后予以生长抑素类似物治疗残余肿瘤。甲状腺切除或抗甲状腺药物治疗可用于减低甲状腺激素的水平。

垂体功能低下

病因学 多种疾病可引起一种或多种垂体激素的缺乏。这些疾病可能为先天性疾病、创伤(垂体手术、头部放射治疗、颅脑创伤)肿瘤(垂体大腺瘤、鞍旁病变、颅咽管瘤、转移瘤、脑膜瘤)、浸润(血色病、淋巴细胞性下垂体炎、肉瘤、组织细胞增多症-X)、血管病变(垂体卒中、产后垂体坏死、镰状细胞病)或感染(结核、真菌、寄生虫)。

临床特征 头部放射治疗后约5～15年出现激素水平的异常,首先出现生长激素缺乏,继而出现促性腺激素、促甲状腺激素和促肾上腺皮质激素的缺乏。

每种激素的缺乏与特定的表现相关:

• 生长激素:儿童出现生长异常;成人出现腹内脂肪增加,肌肉不发达,高血脂,骨矿密度降低和不愿社交。

• 卵泡刺激素和黄体生成素:女性出现月经紊乱和不孕(见178章);男性出现性功能低下(见177章)。

• 促肾上腺皮质激素:出现皮质功能低下(见174章)的表现,但没有盐皮质激素缺乏的表现。

• 促甲状腺激素:儿童出现生长迟缓,儿童和成人均有甲状腺功能低下的特征性表现(见173章)。

诊断 垂体功能低下的生化诊断标准为靶腺激素水平低下的情况下垂体激素水平低下或不相称的正常。最初的检测包括晨8时皮质醇水平、TSH和游离T_4、胰岛素样生长因子-Ⅰ、男性的睾酮以及女性月经周期的评估。激发试验可用于评估垂体对单一某种激素的储备能力。成人生长激素缺乏的诊断可通过标准激发试验(胰岛素耐量试验、左旋多巴胺、精氨酸、促生长激素释放激素)中生长激素出现低于正常的反应来确定。急性ACTH缺乏可通过胰岛素耐量试验、甲吡酮试验或促肾上腺皮质激素释放激素刺激试验中低于正常的反应来诊断。在急性ACTH缺乏时,标准的ACTH(合成的促皮质激素)刺激试验可能是正常的;若存在肾上腺萎缩,则皮质醇对合成的促皮质激素的反应迟钝。

℞ 治疗

激素替代治疗的目的是模拟生理性激素分泌。有效剂量模式见表171-2。给予生长激素治疗时,尤其当过量时,可出现体液潴留、关节痛和腕管综合征。糖皮质激素的替代治疗应在左旋甲状腺素治疗开始之前进行,以避免加重肾上腺危象。需要糖皮质激素替代治疗的患者应带有医学警示卡并应被告知在应激情况如急性疾病、口腔操作、创伤和急诊住院时加量。

表171-2 成人垂体功能低下的激素替代治疗[a]

促激素缺乏	激素替代
ACTH	氢化可的松(早晨10~20mg;下午10mg)
	醋酸可的松(早晨25mg;下午12.5mg)
	泼尼松(早晨5mg;下午2.5mg)
TSH	左旋甲状腺素(每天0.075~0.15mg)
FSH/LH	男性
	庚酸睾酮(200mg肌注,每两周一次)
	睾酮皮肤贴片(每日5mg)
	睾酮胶(每日5~10g)
	女性
	合成雌激素(每日0.65~1.25mg,共25天)
	孕酮(第16~25天时,每日5~10mg)
	雌二醇皮肤贴片(隔天0.5mg)
	如需生育:绝经促性腺激素,人绒毛膜促性腺激素
GH	成人:生长激素(0.3~1.0mg皮下注射,每日一次)
	儿童:生长激素(0.02~0.05mg/kg/日)
抗利尿激素	鼻黏膜吸入赖氨酸血管加压素(5~20μg,每日两次)
	口服300~600μg,每日一次

[a] 针对特定的患者,表中所示剂量应作个体化调整,同时在应激、手术或妊娠时应重新进行评估。男性和女性生育需求的处理见177章和178章的讨论

注:简写见文中

172 垂体后叶疾病

神经垂体,或者称为垂体后叶,主要产生两种激素:(1)精氨酸加压素(AVP),又称为抗利尿激素(ADH);(2)催产素。AVP作用于肾小管促使水的重吸收,从而使尿液浓缩。催产素通过对吸吮的反应刺激产后乳汁的排放。由于AVP的缺乏或过量通常会出现相应的临床表现。但目前尚没有发现和催产素的缺乏或过量有关的临床异常表现。

尿崩症

病因 尿崩症是由于下丘脑产生AVP异常或AVP在肾脏作用

有缺陷而引发。AVP的缺乏特征性的表现是大量的排尿。在中枢性尿崩症中，生理刺激所诱发的AVP分泌不足，病因包括获得性（如头部创伤、垂体后叶肿瘤或炎症）、先天或遗传性疾病，但是有大约半数的患者属于特发性。妊娠性尿崩症是由于怀孕期间胎盘产生的氨基肽酶分解AVP，增加了AVP的代谢而引起。精神性多饮主要因为大量液体摄入导致AVP分泌受抑制，属于继发性的AVP分泌不足。肾性尿崩症可以是遗传性的，也可以是使用药物而导致的（锂、demeclocycline二性霉素B），或者肾损伤。

临床表现 包括多尿，烦渴，多饮，24小时尿量大于50ml/kg/天，尿渗透压低于血渗透压（<300mosmol/kg，尤其尿比重<1.010）。渴感缺乏或者没有足够的水摄入，临床和实验室检查可发现患者有脱水的征象，包括低血压的出现。

诊断 尿崩症必须和其他原因引起的多尿相鉴别（56章）。除非患者具有高血渗同时伴随不相称的低尿渗，否则需要进行禁水试验来诊断尿崩症，此项试验应该在早晨开始，每小时监测患者的体重、血渗透压、血Na、尿量、尿渗透压，当患者体重下降5%或血渗透压或血Na超过正常上限时终止试验，如果在血清高渗透压时尿渗透压<300mosmol/kg，给予患者皮下注射加压素（0.03μg/kg），1～2小时后反复测定患者的尿渗透压，如果尿渗透压升高50%提示严重垂体性尿崩症，而轻度的升高或无反应提示肾性尿崩症。在行禁水之前和之后测定AVP的水平有助于诊断部分性尿崩症，有时，如果禁水没有获得所需要的高渗性脱水的状况，可采用高张盐水滴注。

Rx 治疗

垂体性尿崩症可使用去氨加压素（DDAVP）皮下注射（1～2μg每日一次或两次），经鼻粘膜吸入（10～20μg每日两次或三次），或口服（100～400μg每日两次或三次），建议渴即饮水，氯磺丙脲曾经也用于治疗，但要注意使用时避免低血糖发生和酒精过敏现象。肾性尿崩症可以通过低盐摄入、使用噻嗪类利尿剂或阿米洛利或前列腺素合成抑制剂（如吲哚美辛）缓解病情。

抗利尿激素分泌失调综合征（SIADH）

病因 AVP不适当分泌过多可以导致低血钠、水潴留。低血钠见第3章。SIADH的病因包括肿瘤、肺感染、中枢神经系统疾病、药物（表172-1）。

表 172-1　SIADH 的常见病因

肿瘤	神经系统疾病
癌症	Guillain-Barre 综合征
肺	多发硬化
十二指肠	肌萎缩性脊髓侧索硬化
胰腺	Hydrocephalus
卵巢	周围神经病变
膀胱，输尿管	先天畸形
其他类型肿瘤	唇裂　腭裂
甲状腺瘤	其他畸形
间皮瘤	代谢
支气管腺瘤	急性间歇性卟啉尿
类癌	肺
神经节瘤	哮喘
Ewing 肉瘤	气胸
头颅损伤	正压通气
感染	药物
肺炎　细菌性或病毒性	血管加压素
脓重　肺或脑	氯磺丙脲
曲霉病	酰胺咪嗪
结核　肺或脑	长春新碱
脑膜炎　细菌性或病毒性	酚噻嗪
脑炎	环磷酰胺
AIDS	三环类抗抑郁药
血管性疾病	单胺氧化酶抑制剂
脑血管梗死、出血	摄取胺类抑制剂
海绵窦血栓	

临床表现　如果血钠逐渐下降，患者可能没有临床症状，但是血钠快速下降，患者可能会出现水中毒症状，包括：轻度头痛、意识障碍、厌食、恶心、呕吐、昏迷、惊厥。试验室检查可发现血 BUN、Cr、尿酸、白蛋白降低，血清 Na 小于 130mmol/L，血浆渗透压小于 270mmol/kg，尿渗高于血渗，尿 Na 通常大于 20mmol/L。

治疗

患者的每日液体摄入量应限制到 500ml，低于排尿量。对有严重症状和体征的患者，可按每分钟每公斤体重≤0.05ml 给予 3%高渗盐水静脉输注，每小时监测患者的血钠，直到患者血钠升高 12mmol 或者达到 130mmol/L 停止输液。如果低血钠持续超过 24～48 小时或纠正低血钠过快，可能引发脑桥髓鞘脱失。治疗慢性 SIADH 可用地美环素 150～300mg 每日服用 3～4 次或者氟氢可的松 0.05～0.2mg 口服每日 2 次。

173 甲状腺疾病

甲状腺疾病主要是由于自身免疫过程刺激了甲状腺激素的过度产生（甲状腺毒症）或导致腺体的破坏而使得甲状腺激素生成减少（甲状腺功能减退）。甲状腺腺体的新生物可以导致良性的结节或甲状腺癌。

下丘脑释放甲状腺激素释放激素（TRH），这种激素刺激促甲状腺激素（TSH）从垂体前叶释放出来。TSH 分泌入血并在甲状腺与受体结合，并对甲状腺素（T_4）和三碘甲状腺氨酸（T_3）的合成和释放起调控作用，而 T_4 和 T_3 又反过来抑制 TSH 从垂体前叶的进一步释放。一些 T_3 是从甲状腺释放的，但是大部分是由外周组织 T_4 脱碘化而来。T_4 和 T_3 都可以与循环中的转运蛋白（甲状腺球蛋白（TBG），转运蛋白，血浆白蛋白）相结合。总 T_4 和总 T_3 水平升高而游离的 T_4 和 T_3 水平正常的情况常见于转运蛋白水平升高时（怀孕，雌激素水平升高，肝硬化，肝炎，以及遗传性疾病）。相反的，总 T_4 和总 T_3 水平降低而游离的 T_4 和 T_3 水平正常的情况常见于严重的系统性疾病，慢性肝脏疾病，以及肾脏疾病。

甲状腺功能减退症

病因学 甲状腺激素分泌不足可以是由于甲状腺功能衰退（原发性甲状腺功能减退症）或者是垂体或下丘脑疾病（继发性甲状腺功能减退症）引起的（表 173-1）。一过性甲状腺功能减退症可以发生于隐匿性或亚急性甲状腺炎时。亚临床（或称为温和的）甲状腺功能减退症是一种甲状腺激素水平正常而 TSH 轻度升高的状态；尽管如此，一些患者还会有轻微的临床症状。随着 TSH 的逐步升高和游离 T_4 的逐步降低，症状表现越来越明显，进展为临床（或称为显著的）甲状腺功能减退症。在碘缺乏地区，自身免疫性疾病和医源性的原因而引起的甲减非常普遍。

表 173-1 甲状腺功能减退症的病因

原发性

自身免疫性甲状腺功能减退症:桥本氏甲状腺炎,萎缩性甲状腺炎

医源性:^{131}I 治疗后,部分或全部甲状腺切除术后,针对颈部淋巴瘤或癌症施行放疗术后

药物性:过量碘摄入(包括含碘的造影剂和胺碘酮),锂剂,抗甲状腺药物,p-水杨酸胺酸,干扰素-α,和其他细胞毒药物,苯乙哌啶酮胺

先天性甲状腺功能减退症:甲状腺缺失或异位,遗传性激素分泌异常,TSH 受体突变

碘缺乏

浸润性异常:淀粉样变性病,肉状瘤病,血色沉着病,硬皮病,胱氨酸病,Riedel's 甲状腺炎

一过性

无痛性甲状腺炎,包括产后甲状腺炎

亚急性甲状腺炎

治疗不全甲状腺的患者应用甲状腺激素减量过程中

用^{131}I 治疗或部分甲状腺切除术治疗 Graves 病后

继发性

垂体功能低减:垂体瘤,垂体手术或放射性治疗,浸润性异常,希罕综合征,创伤,遗传性垂体激素结合缺陷症

独立的 TSH 缺乏或无活性

视黄醛治疗

下丘脑疾病:肿瘤,创伤,浸润性异常,特发性

临床表现 甲状腺功能减退症的临床表现包括嗜睡,头发和皮肤干燥,怕冷,脱发,注意力不能集中,记忆力下降,便秘,体重轻度增加而食欲减退,呼吸困难,声音嘶哑,肌肉萎缩,以及月经过多。体格检查的主要表现有心动过缓,舒张压轻度增高,腱反射的舒张期延迟,以及肢体末端发凉。甲状腺肿可以被触及,或者甲状腺萎缩或不能触及。腕管综合征可以出现。由于周围循环的渗出所致容量增加而导致心脏增大。最极端的表现是木讷,面无表情,头发稀疏,眶周肿胀,大舌头,面色苍白,面团感,皮肤发凉。病情进展可以表现为低体温,昏迷状态(粘液性水肿昏迷),呼吸抑制。加重粘液性水肿昏迷的诱因有暴露于冷空气,创伤,感染,以及应用麻醉剂。

诊断 血清 T_4 的降低在各种甲状腺功能减退症的患者中都普遍存在。在原发性甲状腺功能减退症的患者,TSH 升高是一个敏感的指

标。图 173-1 显示的是一个综合的诊断甲状腺功能减退症的过程和病因的分析。在自身免疫介导的甲状腺功能减退症的患者中，90%～95%的患者甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体升高。还可以出现胆固醇水平升高，肌酸磷酸肌酶水平升高，以及贫血；心电图可以表现为心动过缓，QRS 波幅降低，T 波低平或倒置。

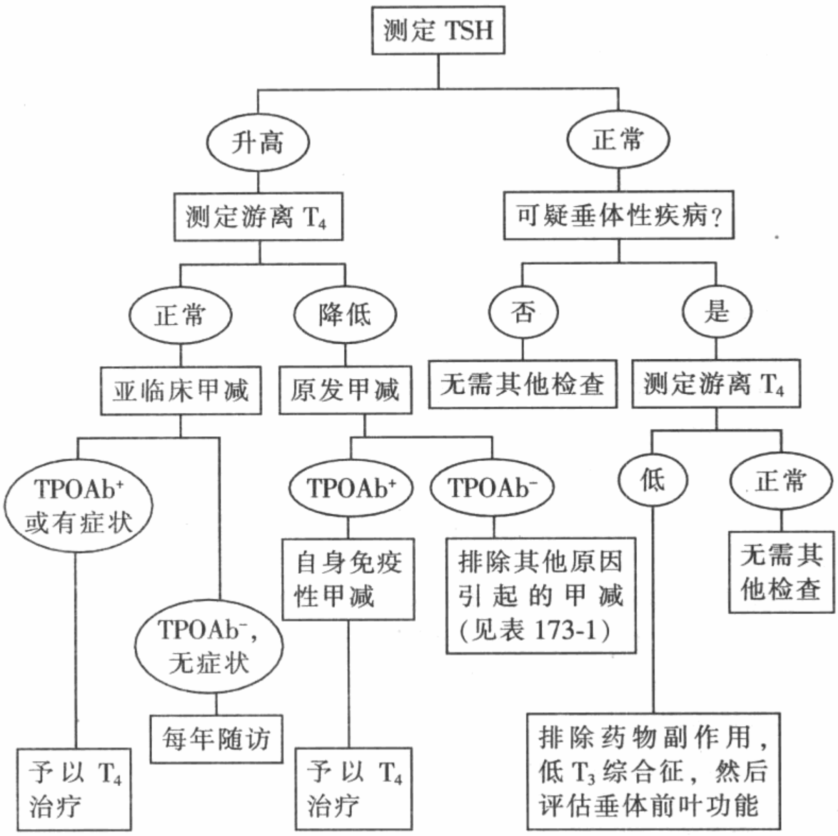


图 173-1　甲状腺功能减退症的诊断，TPOAb$^+$，甲状腺过氧化物酶抗体阳性；TPOAb$^-$，甲状腺过氧化物酶抗体阴性

℞ 治疗

成人患者小于 60 岁者，没有心脏疾病证据者，起始治疗剂量为左旋甲状腺素(T_4)50～100μg 每日。在年龄更大的病人或者是合并已知的冠状动脉疾病的患者，起始治疗剂量为左旋甲状腺素(T_4)12.5～25μg 每日。根据 TSH 水平，左旋甲状腺素的剂量每 6～8 周上调 12.5～25μg，直到 TSH 水平正常。常规的每日替代剂量为 1.6(μg/kg)/日。应用左旋甲状腺素进行替代治疗的妇女一旦被诊断为怀孕必须尽快进行 TSH 水平的测定，因为替代剂量

在怀孕期间通常要增加30%～50%。母亲的甲状腺功能减退症如果没有被及时发现和治疗，将导致新生儿神经系统发育的缺陷。粘液性水肿的治疗应该包括静脉点滴左旋甲状腺素(200μg)和三碘甲状腺氨酸(25μg)一次，随后予以每日左旋甲状腺素(50～100μg/日)和三碘甲状腺氨酸(10μg，q8h)，以及氢化可的松(50mg，q6h)治疗受损的肾上腺功能，通气支持，毛毯保暖，治疗各种诱因。

甲状腺毒症

病因学　导致甲状腺激素过量的原因包括原发性甲状腺功能亢进症(Graves病，毒性结节性甲状腺肿，毒性腺瘤，碘摄入过量)；甲状腺被破坏(亚急性甲状腺炎，无痛性甲状腺炎，胺碘酮，放射性甲状腺炎)；外源性甲状腺激素过量(人为甲状腺毒症，卵巢甲状腺肿，功能性滤泡腺癌)；以及继发性甲状腺功能亢进症(分泌TSH的垂体腺瘤，甲状腺激素抵抗综合征，分泌hCG的肿瘤，妊娠性甲状腺毒症)。

临床表现　临床症状包括神经紧张，易怒，怕热，过度出汗，心悸，乏力和虚弱，体重减轻而食欲亢进，肠蠕动增加，月经稀少。患者常常焦虑，不能休息，以及烦躁。皮肤温暖而潮湿，手指甲可以和甲床分离(Plummer指)。眼睑挛缩，可以见到眼白。心血管系统检查可以发现心动过速，收缩压升高，收缩期杂音，以及房颤。细颤，反射亢进，以及外周肌无力也可以存在。长期的甲状腺毒症可以导致骨量减少。

在Graves病，甲状腺常常弥漫性增大至正常体积的两到三倍，杂音或震颤还可以存在。伴随有浸润性眼病(各种程度的眼球突出，眶周水肿，眼肌麻痹)以及皮肤病变(粘液性水肿)。在亚急性甲状腺炎，甲状腺异常敏感并增大，常牵连至下颌或耳朵疼痛，有些时候还伴随有发热和前期的上呼吸道感染。单个或多发的结节可以表现为毒性腺瘤或毒性多发结节性甲状腺肿。

甲状腺危象，或称为甲状腺风暴，非常罕见，是甲状腺功能亢进症恶化到威胁生命的表现，伴随有发热，谵妄，癫痫发作，心律失常，昏迷，呕吐，腹泻，和黄疸。

诊断　甲状腺毒症的确诊及病因诊断需要的检查在图173-2中进行了总结。血清TSH在Graves病，自主性甲状腺结节，甲状腺炎和外源性左旋甲状腺素治疗引起的甲状腺毒症中是一个敏感指标。相关的实验室检查异常的项目包括血胆红素，转氨酶，铁蛋白水平升高。放射性核素扫描可以用来鉴别各种病因：Graves病和自主性甲状腺结节是高摄取率，而甲状腺破坏，碘过量和外源性甲状腺激素过多时则是低摄取率。在亚急性甲状腺炎患者，ESR(血沉)升高。

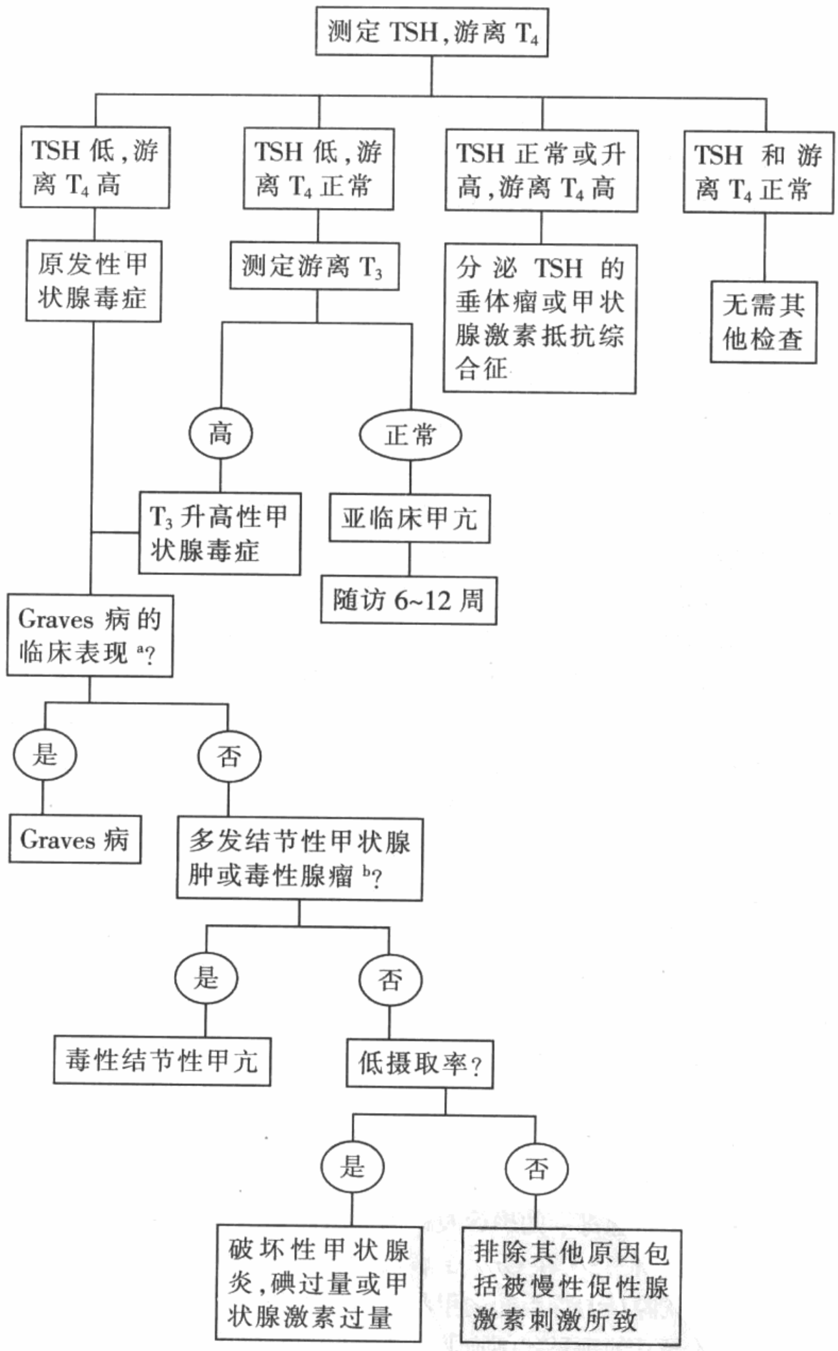


图173-2 甲状腺毒症的诊断。[a] 弥漫性甲状腺肿,TPO抗体阳性,甲状腺眼病,皮肤病变;[b] 可以通过放射性核素扫描确诊

治疗

Graves病可以用抗甲状腺药物治疗或用放射性碘治疗，部分切除甲状腺这种治疗方案很少被推荐。主要的抗甲状腺药物为卡比马唑或甲巯咪唑（10～20mg，bid～tid为起始量，逐步减量至2.5～10mg，qd）及丙基硫氧嘧啶（100～200mg，q8h为起始量，逐步减量至50mg，qd～bid）。在开始治疗后3～4周，应该测定甲状腺功能，调整药物剂量使游离T_4维持在正常水平。常见的副作用为皮疹，荨麻疹，发热，以及关节痛（1%～5%的患者）。罕见但是很严重的副作用包括药物性肝炎，系统性红斑狼疮样症状，以及粒细胞缺乏症（<1%）。针对可能出现的粒细胞缺乏的症状（咽痛，发热，口腔溃疡），应该给所有患者说明书来告知，是否需要停药取决于全血细胞计数来确诊是否存在粒细胞缺乏症。普奈洛尔（20～40mg，q6h）或长效β受体阻滞剂如阿替洛尔（50mg，qd）可以控制交感兴奋的症状。所有伴随房颤的患者都应该给予华法令抗凝。放射性碘治疗也可以作为起始治疗手段或者是经过1年到2年抗甲状腺药物治疗后仍然没有缓解的病人的治疗手段。对老年患者以及有心脏疾病的患者，在进行放射性碘治疗之前，要先用抗甲状腺药物，并在放射性碘治疗之前3～5天停用。放射性碘治疗在怀孕妇女禁用；取而代之的使用最低剂量的丙基硫氧嘧啶来控制症状（PTU）。角膜干燥可以通过使用人工泪液以及在睡眠时使眼睑闭合来缓解。进行性突眼合并色弱，眼肌麻痹，或失明时，用大剂量的泼尼松（40～80mg，qd）治疗并需要眼科医师的指导；还需要进行眼球减压。

在甲状腺危象时，应该口服予以大剂量PTU（600mg负荷量），或鼻饲，或经过直肠给药，1小时后给予5滴饱和碘化钾溶液（SSKI）q6h。之后应持续给予PTU（200～300mg，q6h），以及普奈洛尔（40～60mg口服q4h或2mg静点q4h）以及地塞米松（2mg，q6h）。任何可以加重病情的诱因都应该被明确并且进行治疗。

放射性碘治疗是治疗毒性结节的手段。亚急性甲状腺炎应该用非甾体类抗炎药和β受体阻滞剂来控制症状，并且每4周监测TSH和游离T_4水平。如果甲减期持续时间过长的话，可能需要一过性的左旋甲状腺素替代（50～100μg，qd）治疗。无痛性甲状腺炎（或在生产后3～6个月之内的产后甲状腺炎）的治疗应该在甲状腺毒症期用β受体阻滞剂而在甲减期用左旋甲状腺素，然后逐步减量，并在6～9个月后评估病情恢复情况。

低T_3综合征

任何急性的，严重的疾病均可以导致循环中甲状腺激素水平或

TSH 水平的异常，甚至没有甲状腺疾病的情况下。因此，甲状腺功能的常规检测在急性患病的患者不推荐进行，除非高度怀疑有甲状腺疾病的患者。低 T_3 综合征的最常见表现是总 T_3 和游离 T_3 水平降低，而 TSH 和 T_4 水平正常。更重的病人还会有总 T_4 的下降但是游离 T_4 的水平正常。TSH 水平可以波动在＜0.1 和＞20mU/L 之间，在疾病恢复后则恢复正常水平。除非既往有甲减病史或有甲减的临床表现，否则甲状腺激素水平不用被监测，甲状腺功能的检测在病愈后亦不用重复检测。

胺碘酮

与胺碘酮治疗相关的甲状腺疾病包括(1)甲状腺功能急性的，一过性的改变，(2)甲状腺功能减退症，(3)甲状腺毒症。胺碘酮诱发的甲状腺毒症(AIT)主要有两种类型。1 型 AIT 主要导致内源性的甲状腺功能异常(亚临床 Graves 病，或者结节性甲状腺肿)。由于碘过多而导致甲状腺激素合成过量。2 型 AIT 的患者没有内源性甲状腺功能异常，而是源于甲状腺炎症的破坏。1 型 AIT 和 2 型 AIT 的鉴别诊断很困难，因为大量的碘负荷会影响甲状腺扫描的结果。胺碘酮应该停用，如果可能，针对 1 型 AIT 患者应该给予大剂量的抗甲状腺药物治疗，或者是给予高氯酸钾(200mg，q6h)，针对 2 型 AIT 给予糖皮质激素。口服的拮抗剂在 2 型 AIT 患者也有效。

非毒性甲状腺肿

甲状腺肿是指甲状腺增大(＞20～25g)，在女性比男性更常见。生物合成缺陷，碘缺乏，自身免疫性疾病，结节性疾病均可引起甲状腺肿。如果甲状腺功能正常，大部分甲状腺肿是没有症状的。胸骨后甲状腺肿会阻滞胸部吸气，在有阻塞性症状或表现(吞咽困难，气管压迫，多血质)的患者，应该进行 CT 或者 MRI 的评估。所有甲状腺肿的患者都应该进行甲状腺功能检测以除外甲状腺毒症或甲减。对弥漫性甲状腺肿的患者不推荐用甲状腺超声检测，除非在体格检查时发现有结节。

碘治疗或者甲状腺激素替代治疗可以导致碘缺乏性甲状腺肿有不同程度的缩小。其他原因引起的非毒性弥漫性甲状腺肿，左旋甲状腺素可以被尝试用来缩小甲状腺体积。治疗后 3～6 个月之内会见到显著的恢复；如果超过这个时间，则很难再有恢复的可能。抑制性治疗对于非毒性甲状腺肿几乎没有疗效。在大多数患者，放射性碘治疗可以缩小 50%的甲状腺肿体积。对于弥漫性甲状腺肿不推荐外科手术治疗，但对于缓解非毒性结节性甲状腺肿的压迫症状来说是需要的。

毒性结节性甲状腺肿和毒性腺瘤

毒性结节性甲状腺肿(MNG)

除了甲状腺肿的特征之外，毒性 MNG 的临床表现包括亚临床甲亢或轻度的甲状腺毒症。患者常常是老年人，可以表现为房颤或心悸，心动过速，焦虑，手颤，或体重减轻。近期有碘接触史，从造影剂到其他来源，都可能加重或使甲状腺毒症恶化。TSH 水平低。T_4 可以正常或者轻度升高；T_3 常显著升高，比 T_4 升高的幅度大。甲状腺扫描显示多个部位异源性摄取，有摄取升高和降低区域；24 小时摄碘率可能不会升高，也极少导致减退。抗甲状腺药物，常合并用 β 受体阻滞剂，可以使甲状腺功能正常，并改善甲状腺毒症的临床症状，但是会刺激甲状腺增大。放射性碘治疗应该试验性应用，尤其是对年老的准备进行手术的病人。

毒性腺瘤

单个的，有自主功能的甲状腺结节被称为毒性甲状腺腺瘤。甲状腺扫描可以提供准确的诊断，证实局部的高功能结节存在高摄碘率而腺体的其他部位摄碘率消失，因为正常的甲状腺活性被抑制住了。放射性碘治疗(如 10～29.9mCi^{131}I)是通常的选择。

甲状腺肿瘤

病因学　甲状腺肿瘤可以是良性的(腺瘤)或恶性的(癌)。良性的肿瘤包括大滤泡瘤(胶质性)和正常滤泡腺瘤。微小滤泡，小梁状细胞，和 Hurthle 细胞变异需要特殊关注。滤泡上皮癌包括乳头状癌，滤泡状癌，和退行性甲状腺癌。乳头状癌是甲状腺癌中最常见的一种。它是多灶性的并呈现局部浸润。滤泡样甲状腺癌通过针吸活检技术很难诊断，因为良性的和恶性的滤泡新生物鉴别主要是依靠其浸润血管、神经和周围组织的程度而定的。它通过血液转移，导致骨、肺和中枢神经系统的转移。退行性甲状腺癌非常罕见，高度恶性，很快就致命。甲状腺淋巴瘤常常在桥本甲状腺炎的基础上发展而来，表现为甲状腺组织的迅速扩张。髓性甲状腺癌发生于周围滤泡细胞，可以在单独个体或在家族中出现，经常伴随有多发性内分泌腺瘤 2 型。

临床表现　重要的是鉴别单个结节和多发性结节性甲状腺肿中存在的潜在结节，因为单个结节的恶性程度要更高。提示为癌的临床特征包括有结节或组织近期迅速增长，既往有颈部放疗病史，淋巴结肿大，和周围组织固定粘连。腺体增大可以导致压迫症状和气管食管异

位,以及梗阻症状。

诊断 针对单个结节进行诊断的过程在图 173-3 中展示。

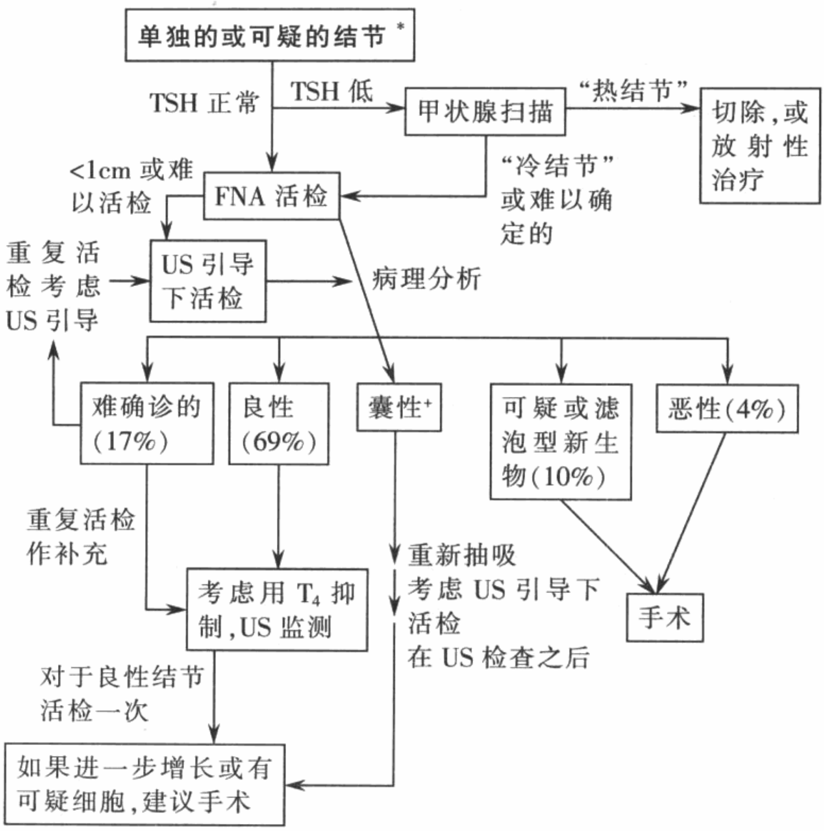


图 173-3 针对有甲状腺结节的患者的诊治。* 对于这个推荐的选择还有很多例外。+ 大约三分之一的结节是囊性或囊实性的。US,超声波

℞ 治疗

良性结节应该定期监测。对于多发结节性甲状腺肿的患者伴随有压迫症状的应该进行外科手术切除或者放射性碘治疗。

几乎全部的甲状腺切除术以及淋巴结清扫对于乳头状甲状腺癌和滤泡样癌的患者是必须的,而且必须由专业的熟悉业务的外科医生来完成。如果危险因素和病理特征提示需要进行放射性碘治疗,患者必须在术后进行为期数周的治疗,用三碘甲状腺氨酸(25μg,bid～tid),之后再减量调整两周,为术后针对剩余组织的放疗作准备。当 TSH 水平>50IU/L 时,要给予扫描剂量的 ^{131}I,随后给予治疗剂量。

之后要应用左旋甲状腺素把 TSH 水平控制在低但是可以检测得到的水平以防止患者复发，对那些复发可能性很小的患者，予以 0.1～0.5IU/L。随访期，在甲状腺激素减量或 TSH 水平恢复时，应该定期进行扫描和甲状腺球蛋白测定。

髓性甲状腺癌的治疗就是外科手术，因为这些肿瘤并不摄取放射性碘。应该考虑进行 RET 突变检测。血清降钙素水平升高提示有残余癌组织或疾病复发。

174 肾上腺疾病

肾上腺皮质主要分泌三类激素：(1)糖皮质激素；(2)盐皮质激素；(3)肾上腺雄性激素。由于这些激素分泌不足或过多可导致不同的临床综合征。肾上腺髓质主要分泌儿茶酚胺，嗜铬细胞瘤可以大量分泌儿茶酚胺。

肾上腺功能亢进

库兴综合征

病因 库兴综合征是由于肾上腺皮质分泌过量可的松（和其他类固醇激素）所致的病症，其主要病因为继发于垂体（库兴病）或异位组织（如小细胞肺癌、甲状腺髓样癌、胸腺癌、胰腺癌、卵巢癌）分泌过量促肾上腺皮质激素（ACTH）而引发的双侧肾上腺增生。肾上腺腺瘤或肾上腺腺癌引起的库兴综合征占 25%。使用糖皮质激素治疗可引致医源性库兴综合征。

临床表现 常见的临床表现（例如：中心型肥胖，高血压，骨质疏松，情绪不稳定、痤疮、闭经、糖尿病）缺乏特异性。较特异的临床表现包括：皮肤易出现淤斑、紫纹，近端肌病，脂肪在面部和肩胛间区堆积（满月脸和水牛背），以及男性化。皮肤菲薄和面部多血质也可以见到。低钾血症和代谢性碱中毒比较常见，尤其是异位 ACTH 产生过多者。

诊断 库兴综合征的诊断需要证明皮质醇水平升高而且对地塞米松抑制反应不正常（图 174-1）。作为早期筛查，可使用 1mg 过夜地塞米松抑制试验（正常人 8am 血浆皮质醇＜5μg/dl）或者测量 24 小时游离尿皮质醇。确诊需要通过给予患者口服地塞米松 0.5mg，q6h 共 48 小时，该症患者 24 小时尿游离皮质醇不能被抑制到小于 10μg/天或血浆皮质醇不小于 5μg/dl。一旦库兴综合征诊断确立，接下来需要进一步完善生化检查以进行定位诊断，ACTH 水平降低提示患者为肾上腺

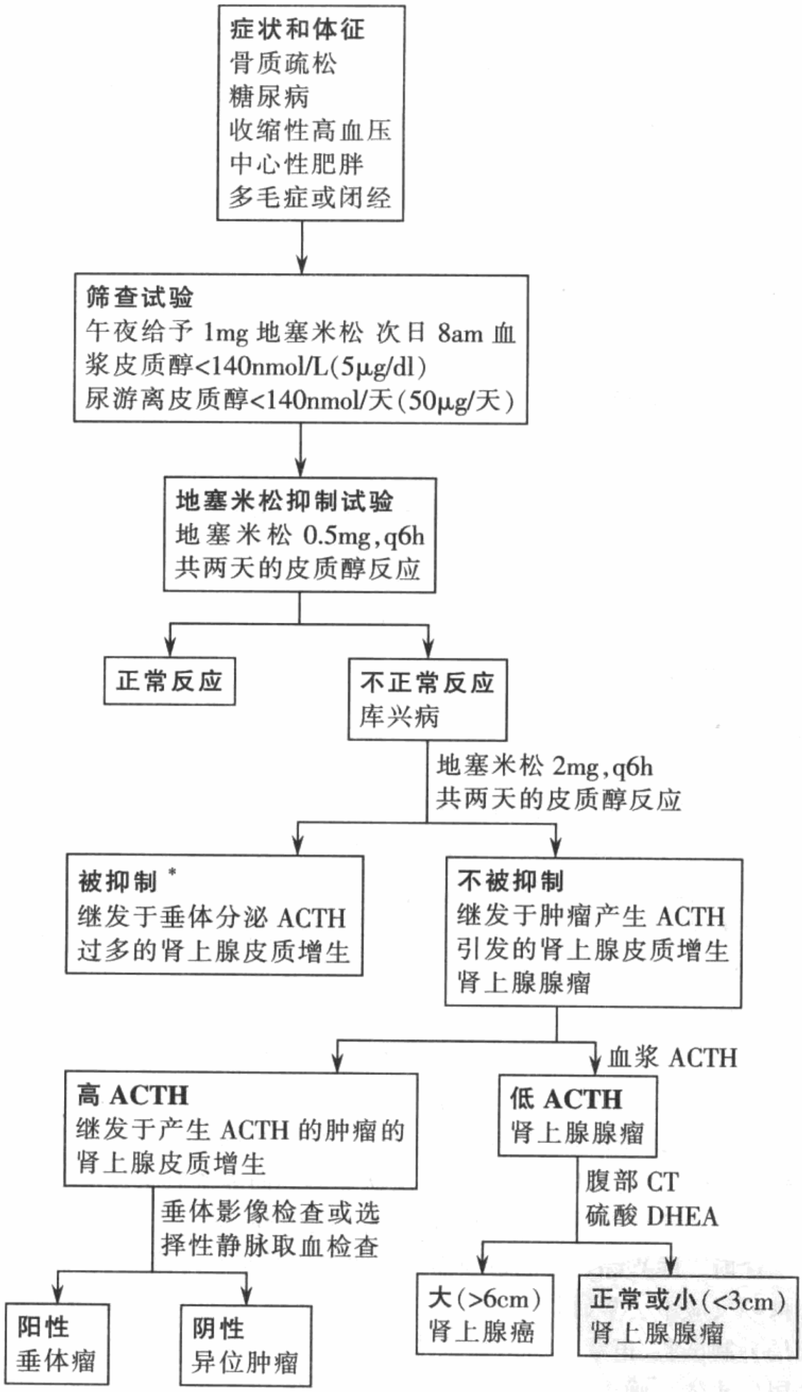


图 174-1 库兴综合征的诊断流程。*可能包括一部分垂体下丘脑功能失调患者和一部分垂体微腺瘤患者;微腺瘤有时可以通过 MRI 检查发现。DHEA 脱氢异雄酮

腺瘤或肾上腺腺癌；ACTH 不适当的正常或升高提示垂体病变或异位 ACTH 增多。大约 95%分泌 ACTH 的垂体微腺瘤，皮质醇可以被大剂量地塞米松抑制试验（地塞米松 2mg，q6h48 小时）所抑制，垂体 MRI 检查可以发现病变。但是，大约有 10%异位 ACTH 分泌增多也可以被大剂量地塞米松所抑制，岩下窦取血检查有助于区分垂体或外周源性 ACTH 分泌增加。胸部和腹部影像学检查有助于进行异位 ACTH 分泌增多的定位诊断。另外，还需要注意患有慢性酒精中毒和抑郁症的患者可能会出现库兴综合征相关检查假阳性结果。同样，由于严重应激反应会干扰 ACTH 分泌的正常调节，所以伴有急性疾病的患者也可能存在不正常的实验室检查结果。

Rx 治疗

肾上腺瘤或肾上腺癌需要手术切除，术前和术后应给予应激所需要的糖皮质激素。转移和不能切除的肾上腺癌可以使用米托坦进行治疗，米托坦的剂量需要逐渐调整至每天 6g，分 3 次或 4 次服用。经蝶手术可切除分泌 ACTH 的垂体微腺瘤，如果不能治愈，可以进行放射治疗（见 171 章）。肺癌或类癌切除可以缓解异位 ACTH 分泌增多。如果分泌 ACTH 的肿瘤不能被切除，就需要进行双侧肾上腺全切或者使用酮康唑（600～1200mg/天），美替拉酮（2～3g/天），或米托坦（2～3mg/天）以缓解皮质醇分泌增多引起的症状。因无法切除垂体微腺瘤而进行双侧肾上腺切除的患者存在患 Nelson 综合征的危险（因为垂体微腺瘤的增大）。

醛固酮增多症

病因　醛固酮增多症是由于肾上腺盐皮质激素醛固酮分泌增多而引起。原发性醛固酮增多症是指肾上腺本身的原因（可能是肾上腺瘤也可能双侧肾上腺增生）而引起，继发性醛固酮是指来自肾上腺外的刺激引发醛固酮分泌增多，例如肾动脉狭窄或利尿剂治疗。

临床表现　大部分原发性醛固酮增多症患者有头痛和收缩性高血压。水肿常不存在，除非患者合并充血性心力衰竭或肾功能不全。由于尿钾的丢失，患者存在低钾血症，并因此引发肌肉无力或疲乏，轻度的原发性醛固酮增多症的患者血钾可能尚在正常水平。高钠血症和代谢性碱中毒也可能发生。

诊断　在那些没有接受过排钾利尿剂治疗的高血压患者中，患者无水肿但存在低钾血症可以作为诊断的线索。在那些接受了排钾性利尿剂治疗的患者中，应该先停用利尿剂治疗，并补钾治疗 1～2 周，如果

患者持续低血钾也可以考虑诊断，测定血清醛固酮和血浆肾素活性可作为筛查试验。血清醛固酮和血浆肾素活性之比大于 30 以及醛固酮绝对值大于 15ng/dl 提示诊断原发性醛固酮增多症。给予患者 2000ml 生理盐水（每小时滴注 500ml 共 4 小时），如果患者的血浆醛固酮水平不能被抑制（＜5ng/dl），或者患者在生理盐水或钠负荷（每日口服钠 200mmol 共 3 天同时合用氟氢可的松 0.2mg 每日 2 次共 3 天）后，尿醛固酮＜10μg/天，可以确诊原发性醛固酮增多症，定位诊断可以采用高分辨 CT 扫描肾上腺。如果 CT 没有阳性结果发现，那么就需要进行双侧肾上腺静脉取血来诊断单侧的产生醛固酮的腺瘤。继发性醛固酮增多症患者的血浆肾素活性是增加的。

Rx 治疗

手术可以治愈肾上腺瘤的患者，但对肾上腺增生的患者无效，肾上腺增生的患者可以采用限制钠盐摄入，给予口服安体舒通（25～100mg 每日 3 次）或者阿米洛利进行治疗。继发性醛固酮增多症需要限制钠盐摄入和进行原发病的治疗。

肾上腺性激素分泌亢进综合征

见 178 章关于多毛症和性征异常的讨论。

肾上腺功能减低

原发性肾上腺功能不全是指由于肾上腺本身功能不全所引发，而不是指因为 ACTH 产生或释放减少而引起的继发性肾上腺功能不全。

Addison 病

病因 当肾上腺组织被破坏大于 90%时，Addison 病可能发生，例如肉芽肿性疾病（结核，结节型组织胞浆菌病，球孢子菌病，隐球菌病），或者通过自生免疫机制致病（单度存在，或属于 1 型、2 型多腺体自身免疫综合征的一部分）。双侧肾上腺肿瘤转移，双侧肾上腺出血，CMV，HIV，淀粉样变性，以及肾上腺脑白质营养不良综合征是比较少见的病因。

临床表现 患者可表现为疲乏、无力、贫血、恶心、呕吐、体重下降、腹痛、皮肤及粘膜色素沉着、嗜咸食、低血压，有时出现低血糖。常规实验室检查可能无异常发现，或者仅表现为血清钠减低，血清钾升高。细胞外液缺乏加重可加重低血压。

诊断 最好的筛查试验是观察皮质醇对静脉或肌肉注射 250μg

ACTH后60分钟的反应，正常血皮质醇水平在注射ACTH 30～60分钟后大于18μg/dl，如果血皮质醇反应不正常，进一步通过同时测定血中醛固酮水平可以区分原发或继发性肾上腺功能减退，继发性肾上腺功能患者的血醛固酮水平在ACTH兴奋后可升高(≥5ng/dl)。另外，原发性肾上腺功能不全的患者血浆ACTH水平可升高，而患者继发性肾上腺功能不全的血浆ACTH水平是降低的或者不适当的在正常范围，新近出现的或部分性垂体功能不全的患者对ACTH刺激试验表现为正常反应，对于这些患者采用其他试验例如甲吡酮试验，低血糖试验或者1μg ACTH试验来做出诊断。

Rx 治疗

可采用替代治疗，每日给予患者氢化可的松20～30mg，2/3量在上午服，1/3量在下午服用，一些患者可能一天服用三次效果更好，其他类型的糖皮质激素可以按此对等剂量服用。对原发性肾上腺皮质功能不全的患者通常还需要补充盐皮质激素，可予患者每日0.05～0.1mg氟氢可的松口服并保证每日足够Na的摄入，氟氢可的松的剂量应逐渐调整使患者血Na、K的水平正常并维持患者正常的血压使之不受体位改变的影响。测定血浆肾素的水平有助于进行氟氢可的松的剂量的调整。应该对所有肾上腺功能不全的患者进行口服激素的自我管理的教育，当出现其他疾病时，氢化可的松的剂量应该加倍，当发生肾上腺危象时，应给予患者大剂量氢化可的松(每小时10mg持续静脉滴注或100mg静脉推注)并同时滴注生理盐水。

醛固酮分泌减少症

皮质醇分泌正常的单纯醛固酮缺乏常由低肾素分泌而引起，例如遗传性生化合成缺陷、醛固酮瘤切除术后，持续肝素治疗。低肾素低醛固酮血症多见于轻度肾功能衰竭和糖尿病的成年患者同时合并有与病情不相称的高钾血症。如果在盐摄入足够的情况下，每日口服氟氢可的松0.05～0.15mg可以维持电解质平衡。如果患者合并高血压、轻度肾功能衰竭或心力衰竭，那就应该减少患者的盐摄入量并给予呋塞米利尿治疗。

肾上腺意外瘤

肾上腺瘤常在腹部CT或MRI检查中被发现，90%以上的这种“意外瘤”为无功能瘤，肾上腺癌的发生率是很低的(<0.01%)。诊断的第一步是通过测定24小时尿儿茶酚胺及其代谢产物、24小时尿钾、

进行隔夜地塞米松抑制试验来评估功能状态。对于有功能的肿瘤和那些大于4cm的无功能肿瘤应该手术治疗。如果暂不需要进行手术治疗，则应该在3～6月内进行CT随访检查。在那些患有肾上腺外恶性肿瘤的患者中，存在30%～50%肾上腺转移的可能性。

糖皮质激素的临床应用

糖皮质激素作为一种药物广泛的应用于临床治疗各种疾病例如哮喘、类风湿关节炎、牛皮癣等。但糖皮质激素治疗会带来很多治疗副作用例如体重增加、高血压、库兴面容、糖尿病、骨质疏松、肌病、眼内压升高、缺血性骨坏死、感染、高胆固醇血症，因而在使用糖皮质激素治疗时应该权衡激素治疗的利弊。如果慎重的选用不同特性的糖皮质激素、间断的或交替的给药可以将激素治疗的副作用降至最低(见表174-1)；尽可能局部使用激素例如吸入、经粘膜或经皮给药；尽可能选用非激素的治疗；监测患者热卡的摄入；采取避免骨量丢失的措施；在患者开始糖皮质激素治疗前充分评估患者的并发症的风险(见表174-2)。在使用外源性糖皮质激素治疗后可能会使患者自身的肾上腺萎缩，因而在应激时需要加大糖皮质激素的治疗剂量。另外，长期使用糖皮质激素治疗的患者应该注意激素的逐渐减量，这样既可以使垂体肾上腺轴的功能得以恢复又可以避免潜在疾病的出现。

表174-1 糖皮质激素治疗准备

名　称	相对作用强度		等效剂量
	糖皮质激素	盐皮质激素	
短效			
氢化可的松	1.0	1.0	20.0
可的松	0.8	0.8	25.0
中效			
泼尼松	4.0	0.25	5.0
甲泼尼龙	5.0	0	4.0
氟羟泼尼松龙	5.0	0	4.0
长效			
地塞米松	25.0	0	0.75
倍他米松	25.0	0	0.6

表 174-2 使用糖皮质激素治疗前应行的相关检查和评估

是否存在结核或其他慢性感染(胸片,结核菌素试验)
是否存在糖耐量异常或妊娠糖尿病史
治疗前已经存在骨质疏松(对器官移植的患者和绝经后妇女进行骨密度评价)
消化性溃疡、胃炎、食道炎病史(大便潜血试验)
高血压或心血管疾病
心理疾病史

175 肥胖

肥胖是脂肪组织含量过多的状态。不应该仅仅根据体重定义是否为肥胖,因为若依照某一标准,一部分肌肉发达的人群可能超重,而其脂肪含量并未增多。目前体重指数(BMI)是应用最为广泛的评价是否为肥胖的指标,它等于体重/身高^2,单位是 kg/m^2。对于相似的 BMI 值,女性体脂含量高于男性。对大部分人而言,BMI 在 19～25kg/m^2 之间代表健康体重。超重的定义是 BMI 在 25～30kg/m^2 之间,BMI>30kg/m^2 为肥胖。另外,局部的脂肪分布可能会影响与肥胖相关的危险因素。中心型肥胖(腰臀比较大,女性>0.9,男性>1.0)与较高的甘油三酯水平、较低的高密度脂蛋白胆固醇水平以及胰岛素抵抗相关。

病因

肥胖可能由于能量摄入增加、能量消耗减少或二者共同作用所导致。环境和遗传因素作用的结果是体内脂肪的过量聚积;社会因素以及经济条件也会产生很重要的影响。肥胖的遗传易感性呈多基因遗传模式,总的脂肪储存变异性的 30%～50%是由遗传决定的。单基因遗传导致的肥胖很少见;在部分明显肥胖的儿童中存在黑皮质素受体 4 (MC4R)的杂和突变。导致肥胖的继发病因包括下丘脑损伤、甲状腺功能减退症、库兴综合征、性腺功能减退症以及某些药物原因(表 175-1)。分泌胰岛素的肿瘤可能导致暴食。

临床特点

肥胖对健康有很大的负面影响。肥胖导致的死亡率升高主要是由于心血管疾病,高血压,胆囊疾病,糖尿病以及某些类型的癌症。子宫内膜癌、绝经后乳腺癌、前列腺癌以及结肠直肠癌的发病率在肥胖的男性或女性中均有所升高。睡眠呼吸暂停是威胁严重肥胖患者健康的危险因素。肥胖还会增加骨性关节炎的发病率。

表175-1 增强食欲以及导致肥胖的药物

吩噻嗪(氯丙嗪>甲硫达嗪≥三氟拉嗪>美索达嗪>丙嗪≥甲哌啶嗪≥奋乃静≥丙氯拉嗪>氟哌啶醇≥洛沙平)
抗抑郁药(阿米替林>丙咪嗪=多虑平=苯乙肼≥阿莫沙平=地昔帕明=曲唑酮=反苯环丙胺)
抗癫痫药(丙戊酸盐;卡马西平)
类固醇(糖皮质激素;醋酸甲地孕酮)
抗高血压药(特拉唑嗪)

Rx 治疗

肥胖是一种慢性的医学状态,需要持续的治疗以及改变生活方式。由于肥胖与很多影响健康的危险因素相关,因此对肥胖进行治疗至关重要,但是目前有效的治疗手段有限,因此治疗较为困难。在所有非手术治疗取得的体重降低之后,常常出现体重回升。应该根据患者的BMI以及危险因素评估情况选择合适的治疗的时机以及治疗方式。

低危到中危 应该开始进行行为的改变,包括小组咨询、饮食控制以及饮食模式的改变。要注意监督与饮食相关的行为(尽量避免自助餐等进餐方式,提倡少吃多餐,要吃早餐)。热量减少7500千卡可以减轻体重大约1kg。因此,如果每天减少100千卡热量摄入,一年即可减轻体重5kg,若每天减少1000千卡热量摄入,每周最多可减轻体重1kg。同时还应该增加体育活动。运动可以增加能量消耗,并且有助于体重减轻后的维持。

高危 与单独的行为改变相比,抑制食欲的药物如芬氟拉明和芬特明可能对减轻体重有更加明显的效果;但可惜的是,由于这些药物可能导致肺动脉高压以及心脏瓣膜疾病,FDA已经不再推荐继续联合使用这些药物。西布曲明是一种去甲肾上腺素和5-羟色胺的中枢再摄取抑制剂,虽然该药可能引起部分患者出现脉搏增快及血压升高,但在短期的试验中已观察到该药的疗效。奥利司他是一种胃肠道脂肪酶抑制剂,由于该药导致脂肪吸收不良,因此可以使体重达到一定程度的降低。对于BMI>35同时合并有相关疾病,或者BMI>40,使用其他治疗措施多次失败的患者,如果这一状态已超过3年,能够耐受手术,无药瘾及严重的精神心理疾病,可以考虑选择手术治疗。无论实施Roux-en-Y胃旁路手术或垂直结扎胃成形术,术后体重回升及出现其他问题的几率都较小。

176 糖尿病

病因 糖尿病包括一组表现为血糖升高的代谢紊乱状态。目前糖尿病是以导致血糖升高的发病过程为基础进行分类的。基于这一分类标准，现在已用1型糖尿病和2型糖尿病的名称分别替代了过去的胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)及非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)。1型糖尿病以胰岛素缺乏和酮症倾向为特点，而2型糖尿病的特点具有异质性，包括不同程度的胰岛素抵抗，胰岛素分泌受损以及肝糖输出增加。其他特殊类型的糖尿病包括遗传缺陷导致的糖尿病[成年发生型青少年糖尿病(MODY)]，胰腺外分泌病变(慢性胰腺炎，囊性纤维化，血色病)，内分泌腺病变(肢端肥大症，库兴综合征，胰升糖素瘤，嗜铬细胞瘤，甲状腺功能亢进症)，药物诱发(烟酸，噻嗪类利尿剂，蛋白酶抑制剂)，以及妊娠(妊娠糖尿病)。

诊断 糖尿病的诊断包括以下任何一条：

• 空腹血浆血糖≥7.0mmol/L(≥126mg/dl)。

• 有糖尿病的症状，加上任意一次随机血糖水平≥11.1mmol/L(≥200mg/dl)。

• 75克口服葡萄糖耐量试验中2小时血浆血糖≥11.1mmol/L(≥200mg/dl)。

除非存在明确的高血糖及急性代谢紊乱，这些结果必须经过另一日重复检查所证实。

另外还对两种中间状态进行了命名：

• 空腹血糖受损(IFG)是指空腹血浆血糖在6.1mmol/L到7.0mmol/L(110到126mg/dl)之间。

• 糖耐量受损(IGT)是指75克口服葡萄糖负荷中2小时血浆血糖水平在7.8～11.1mmol/L(140～200mg/dl)之间。

存在IFG或IGT但没有糖尿病的患者未来有发生2型糖尿病及心血管疾病的潜在风险。糖化血红蛋白(HbA_{1C})水平用于监测患者对治疗的反映情况，但不建议使用这一指标对糖尿病进行筛查或诊断。

建议对年龄超过45岁的人群以及不足45岁但有其他危险因素的人群每3年筛查一次空腹血浆血糖(表176-1)。

代谢综合征、胰岛素抵抗综合征以及X综合征均描述了一组代谢异常情况聚集存在的现象，这些异常包括胰岛素抵抗(有或没有糖尿病)，高血压，血脂紊乱，中心型或内脏型肥胖，以及与加快心血管疾病进展相关的内皮功能障碍。

表 176-1 2型糖尿病的危险因素

- 糖尿病家族史(即父母或兄弟姐妹患有2型糖尿病)
- 肥胖(BMI≥25kg/m^2)
- 缺乏体育活动
- 民族/种族(如非洲美国人,西班牙裔美国人,美国本土居民,亚裔美国人,太平洋岛民)
- 曾诊断 IFG 或 IGT
- 既往有妊娠糖尿病病史或生产过体重超过4kg的新生儿(>9磅)
- 高血压(血压超过140/90mmHg)
- HDL 胆固醇水平≤35mg/dl(0.90mmol/L)和/或甘油三酯水平≥250mg/dl(2.82mmol/L)
- 多囊卵巢综合征或黑棘皮病
- 血管疾病病史

注:BMI,体重指数;IFG,空腹血糖受损;IGT,糖耐量受损;GDM,妊娠糖尿病;HDL,高密度脂蛋白

临床特点 糖尿病的常见症状表现为多尿、多饮、体重减轻、疲劳、虚弱、视物模糊、频发的浅表感染以及伤口愈合不良。应该询问完整的病史,重点关注体重、运动、酒精摄入、糖尿病家族史以及心血管疾病的危险因素等情况。对于已确诊的糖尿病患者,要评估糖尿病的护理情况、糖化血红蛋白水平、自我血糖监测结果、低血糖发生频率以及患者对糖尿病相关知识的掌握情况。体格检查应重点进行视网膜检查、不同体位血压、足部检查(包括震动觉和单纤丝试验)、外周血管搏动以及胰岛素注射部位的情况。糖尿病酮症酸中毒(DKA)和高血糖性高渗状态等糖尿病急性并发症可能通过观察发现(第24章)。

糖尿病的慢性并发症如下所述:

- 眼部病变:非增殖性或增殖性糖尿病视网膜病变,黄斑水肿。
- 肾脏:蛋白尿,终末期肾病(ESRD),Ⅳ型肾小管酸中毒。
- 神经:对称性末梢多神经病变,多发性神经根病,单神经病,自主神经病。
- 胃肠道:胃轻瘫,腹泻,便秘。
- 泌尿生殖系统:膀胱疾病,勃起功能障碍,女性性功能障碍。
- 心血管:冠心病,充血性心力衰竭,外周血管疾病,脑卒中。
- 下肢:足部畸形(锤状趾,鹰爪趾,夏柯氏足),溃疡,截肢。

治疗

糖尿病的良好治疗不仅仅需要控制血浆血糖水平。糖尿病的综合护理还需要及时发现糖尿病并治疗特异性并发症,同时对与糖尿病相关的危险因素加以控制。1 型糖尿病及 2 型糖尿病患者还需要在病程中接受关于营养、运动、糖尿病护理以及降糖治疗方面的教育。总之,目标糖化血红蛋白水平应<7.0%,但同时还应考虑到个体化因素(年龄,对复杂治疗方案的执行能力以及存在的其他医学情况)。强化治疗可以减少远期并发症的发生,但可能导致更频繁以及更严重的低血糖事件。

总而言之,1 型糖尿病患者需要一天多次胰岛素注射,全天总量约 0.5~1.0U/kg。应该联合应用起效时间及作用持续时间不同的胰岛素剂型(表 176-2)。常用的方案包括联合应用中效及短效胰岛素,分别在早餐及晚餐前一日两次的注射方案;睡前注射甘精胰岛素联合餐前注射 lispro 或 aspart 胰岛素的方案;以及持续皮下胰岛素输注的方案。

表 176-2 各种胰岛素剂型的药代动力学

剂型	作用时间		
	起效时间,h	达峰时间,h	有效作用时间,h
短效			
lispro	<0.25	0.5~1.5	3~4
aspart 胰岛素	<0.2~0.3	0.67~0.83	1~3
常规胰岛素	0.5~1.0	2~3	3~6
中效			
NPH	2~4	6~10	10~16
Lente	3~4	6~12	12~18
长效			
Ultralente	6~10	10~16	18~20
甘精胰岛素	4	—[a]	24
混合			
75/25—75%鱼精蛋白 lispro,25% lispro	0.5~1	双峰	10~14
70/30—70%鱼精蛋白 aspart,30% aspart	<0.2~0.3	2.4	1~4
70/30—70% NPH,30%常规胰岛素	0.5~1	双峰	10~16

[a] 甘精胰岛素峰活性很小

2型糖尿病患者可能单独通过饮食及运动即可得到控制，或者需要加用口服降糖药或胰岛素，有些患者需要联合应用口服药及胰岛素。表176-3列出了口服降糖药物的类型及剂量。合理的起始治疗原则建议最先应用磺脲类药物或二甲双胍，因为它们的效果较为显著（可以降低糖化血红蛋白1%～2%），副作用明确以及费用相对较低（图176-1）。二甲双胍的优点是可以促使轻度的体重减轻，降低胰岛素水平，轻微改善血脂谱，且单药应用时不会导致低血糖发生，该药的禁忌证是肾功能不全，充血性心力衰竭，任何类型的酸中毒，肝脏疾病或严重缺氧，患有严重疾病或接受放射线照相对比剂物质的患者也应该暂时停止使用。两种口服药联合应用可以增强疗效，若仍不能达到良好的控制，可逐步加用睡前胰岛素注射或第三种口服药物。随着内源性胰岛素生成减少，患者可能会像1型糖尿病患者一样，需要应用中效胰岛素及短效胰岛素一天多次注射。每天需要中效胰岛素总量>1U/kg的患者应该考虑联合应用胰岛素增敏剂治疗，如二甲双胍或噻唑烷二酮类药物。

表176-3 口服降糖药

药　　物	每日用量，mg	每日给药次数	禁　忌　证
磺脲类			肾脏/肝脏疾病
格列美脲	1～8	1	
格列吡嗪	2.5～40	1～2	
格列吡嗪(缓释)	5～10	1	
格列本脲	1.25～20	1～2	
格列本脲(粉剂)	0.75～12	1～2	
格列奈类			肝脏疾病
瑞格列奈	0.5～16	1～4	
那格列奈	180～360	1～3	
双胍类			肌酐>133μmol/L(1.5mg/dl)(男性)；>124μmol/L(1.4mg/dl)(女性)；肝脏疾病
二甲双胍	500～2500	1～3	
α糖苷酶抑制剂			炎症性肠病，肝脏疾病，或肌酐>177μmol/L(2.0mg/dl)
阿卡波糖	25～300	1～3	
米格列醇	25～300	1～3	
噻唑烷二酮			肝脏疾病，慢性心功能不全
罗格列酮	2～8	1～2	
吡格列酮	15～45	1	

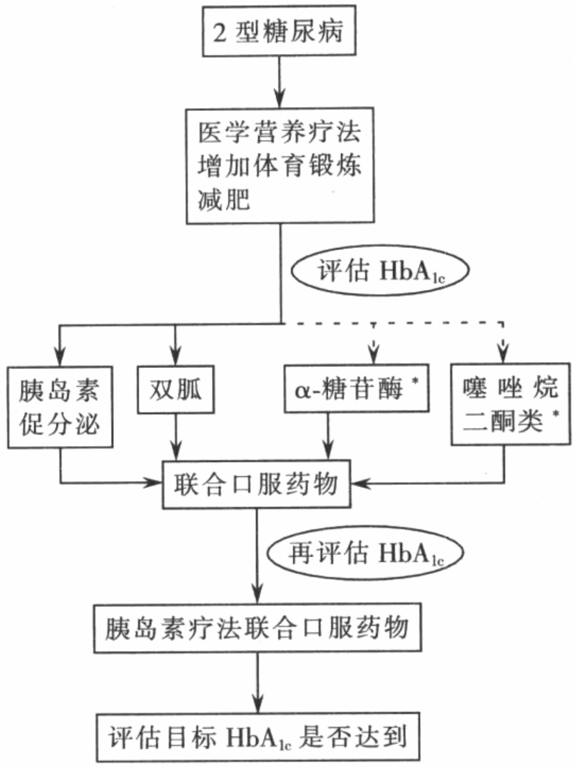


图 176-1 2 型糖尿病的血糖控制。具体内容参见文字部分。* 单药治疗参见文字部分。虚线代表起始用药时建议使用双胍类药物或胰岛素促泌剂,而不是 糖苷酶抑制剂或噻唑烷二酮类药物

糖尿病相关并发症的发病率和死亡率可以通过定期的持续的监测措施得到显著的下降(表 176-4)。常规尿分析可以作为筛查糖尿病肾病的最初检查。如果尿蛋白阳性,应该再进行 24 小时尿蛋白定量检查。如果尿蛋白阴性,应该收集点尿的进行微量白蛋白尿检查(如果 3～6 个月时间内三次检查中有两次?)。成年患者还应该进行静息心电图检查,高危患者应进行更全面的心脏检查。预防糖尿病并发症的治疗目标包括使用血管紧张素转换酶抑制剂控制尿蛋白,血压控制(无蛋白尿者血压应＜130/80mmHg,有蛋白尿者血压应＜125/75mmHg),治疗血脂紊乱[LDL＜2.6mmol/L(＜100mg/dl),HDL 男性＞1.1mmol/L(＞40mg/dl)女性＞1.38mmol/L(＞50mg/dl),甘油三酯＜1.7mmol/L(＜150mg/dl)]。

表 176-4 糖尿病患者的医疗监护指南

- 自我血糖监测(监测频率个体化)
- 检测 HbA_{1c}(2～4次/年)
- 患者的糖尿病教育(每年一次)
- 营养方面治疗和教育(每年一次)
- 眼睛检查(每年一次)
- 足部检查(由医生检查,1～2次/年;每天患者自己检查)
- 糖尿病肾病筛查(每年检测尿微量白蛋白)
- 血压监测(每季度)
- 血脂检测(每年一次)
- 流感病毒/肺炎疫苗免疫
- 考虑使用阿司匹林

住院患者的治疗 住院期间糖尿病患者的治疗目标是避免低血糖,改善血糖控制情况[5.6～9.8mmol/L(100～175mg/dl)],并最终转换为门诊患者的治疗方案。要接受全身麻醉及外科手术或患严重疾病的1型糖尿病患者应接受持续的胰岛素治疗,可以选择静脉输注胰岛素或皮下注射减量应用长效胰岛素的方式。单独使用短效胰岛素不足以预防糖尿病酮症酸中毒的发生。2型糖尿病患者入院时应停止使用口服降糖药。当患者为准备进行操作而禁食时,应给予5%的葡萄糖溶液静点,同时输注普通胰岛素(每小时0.05～0.15U/kg),或减量应用(减少30%～50%)长效胰岛素或中效胰岛素加短效胰岛素(维持原量,或减少30%～50%)。能够进食的2型糖尿病患者应该使用中效胰岛素加短效胰岛素皮下注射的方案。使用对比剂或显相剂进行放射线照相的糖尿病患者应注意在操作前及操作后进行水化,操作完成之后还应该监测血清肌酐水平。

177 男性生殖系统疾病

睾丸产生精子和睾酮。精子生成不足可单独存在,或者由于雄激素缺乏导致继发性精子生成障碍。

雄激素缺乏

病因 雄激素缺乏可由于睾丸功能衰竭(原发性性腺功能减退)或下丘脑-垂体功能缺陷(继发性性腺功能减退)所导致。

当睾酮水平降低,促性腺激素[黄体生成素(LH)和卵泡刺激素

(FSH)]水平升高时可诊断为原发性性腺功能减退。Klinefelter 综合征(克兰费尔特综合征)是最常见的病因,它是由于存在一条或多条多余的 X 染色体所导致,一般其核型为 47,XXY。后天性原发性睾丸功能衰竭通常是由于病毒性睾丸炎引起,但也可能是由于创伤、隐睾、放射性损伤或系统性疾病如淀粉样变、霍奇金病、镰状红细胞贫血或肉芽肿性疾病所引起。睾丸功能衰竭可能是多腺体自身免疫性功能衰竭综合征的表现之一,该综合征患者可能同时存在多种原发性内分泌功能缺陷。睾丸功能衰竭的病因害可能是营养不良、艾滋病、肾衰竭、肝脏疾病、强直性肌营养不良、截瘫和中毒,如酒精、大麻、海洛因、美沙酮、铅以及抗肿瘤药物和化疗药物。睾酮合成可以被酮康唑阻断,螺内酯和西米替丁可以通过竞争雄激素受体而减弱睾酮活性。

当睾酮水平及促性腺激素水平均降低时可诊断继发性性腺功能减退(促性腺激素分泌不足性性腺功能减退)。Kallmann 综合征是由于促性腺激素释放激素(GnRH)合成和/或释放受损所引起,其特点是 LH 和 FSH 水平降低,以及嗅觉丧失。还有一些患者表现为特发性先天性促性腺激素释放激素缺乏,但无嗅觉丧失。促性腺激素分泌不足性性腺功能减退的病因还有严重疾病、库兴综合征、先天性肾上腺发育不全、血色病以及高泌乳素血症(垂体腺瘤或吩噻嗪等药物引起)。肿瘤、感染、损伤或代谢疾病导致的垂体腺体破坏会引起性腺功能减退以及其他垂体激素生成紊乱(见第 171 章)。

临床特点　病史应重点关注患者的生长发育阶段,如青春期或快速生长期,以及与雄激素相关的情况,如清晨勃起、性欲的频率及强度、手印或性交的频率。体格检查应重点检查第二性征,如面部、腋窝、胸部及其他部位的毛发生长情况,男子乳腺发育情况,睾丸大小,前列腺以及身高体重比例。异常比例的定义是两臂伸展距离超过身高 2cm 以上,这提示雄激素缺乏是出现在骨骺愈合之前。睾丸大小的正常范围是长度 3.5～5.5cm,即相应体积为 12～25ml。应该在患者站立时,通过对睾丸静脉的触诊检查患者是否存在精索静脉曲张。Klinefelter 综合征患者的睾丸小(1～2ml)而坚硬。

若清晨总睾酮水平<6.93nmol/L(<200ng/dl),且有症状,则提示睾酮缺乏。若水平>12.13nmol/L(>350ng/dl),则雄激素缺乏的可能性不大。对于睾酮水平介于 6.93 到 12.13nmol/L(200～350ng/dl)之间的男性患者,应再重复一次总睾酮水平测定,并测定游离睾酮水平。对于年龄较大的男性患者或者患有其他临床疾病可能影响性激素结合球蛋白水平的患者,可以采用平衡透析法测定游离睾酮水平,以明确是否存在睾酮缺乏。LH 和 FSH 水平测定有助于鉴别原发性或继发性性腺功能减退。原发性性腺功能减退但病因不明的男性患

者应该进行染色体核型分析，从而排除 Klinefelter 综合征。继发性性腺功能减退的男性患者应该测定泌乳素水平，并行下丘脑-垂体区域的 MRI 扫描。

℞ 治疗

使用雄激素对性腺功能减退的男性患者进行治疗可以使其恢复正常的男性第二性征（胡须，体毛，外生殖器）以及正常的男性身体发育（血红蛋白，肌肉组织）。对于在青春期前发生性腺功能减退的患者建议逐渐增加睾酮的剂量。通过不同的给药方式，睾酮水平均可恢复至正常范围，这些给药方式包括每日使用精皮睾酮贴剂（5～10mg/天），凝胶（50～100mg/天），或胃肠外应用长效睾酮酯（每隔1～3周应用庚酸睾丸酮100～200mg）。前列腺癌、下尿路梗阻症状严重、基础红细胞压积＞52％、严重的睡眠呼吸困难以及充血性心力衰竭心功能Ⅳ级是雄激素替代治疗的禁忌证。

男性不育

病因　不育的夫妇（未采取避孕措施1年后仍未受孕的夫妇）中大约有1/3是由于男性不育。男性不育的已知病因有原发性性腺功能减退（30％～40％），精子运送障碍（10％～20％），继发性性腺功能减退（2％），可疑男性不育的患者中有高达一半的患者病因不明（见图178-3）。精子生成受损可以与睾酮缺乏并存，也可以无睾酮缺乏。Y染色体微量缺失或替换、病毒性睾丸炎、结核、性传播疾病、放射线照射、化疗药物以及环境中的有毒物质均与单纯性精子生成受损有关。精索静脉曲张、隐睾或急性发热性疾病所导致的持续性睾丸温度升高均有可能影响精子生成。射精梗阻可能是导致男性不育的先天性病因（囊性纤维化、子宫内乙酚接触史或特发性）或后天性病因（输精管切除术、输精管意外结扎）。男性运动员滥用雄激素可能导致睾丸萎缩以及精子数量下降。

临床特点　可能存在性腺功能减退的证据。睾丸的大小及容积可能异常，另外通过触诊还可能发现精索静脉曲张。如果输精管在青春期前受到损伤，睾丸则较小（通常＜12ml）且坚硬，而输精管在青春期之后受到损伤时，睾丸通常较柔软（包膜一旦增大，不会再收缩至以前的体积）。关键的诊断性检查是精液分析。低生育能力与精子数＜1300万/ml，精子活力＜32％，以及正常形态的精子不足9％有关。若重复检测精子数量均较少，或者有其他支持性腺功能减退的证据时，应该测定睾酮水平。

Rx 治疗

原发性性腺功能减退的患者若仅存在轻微的输精管损伤，有时可能对雄激素治疗出现反应，而继发性性腺功能减退的患者需要绒毛膜促性腺激素治疗以恢复生育能力。在合并精索静脉曲张并经过手术治疗的患者中，有一半能够恢复生育能力。轻度至中度精子质量缺陷的男性患者可以选择体外授精；而对于严重精子质量缺陷的男性患者，精子卵浆内注射技术(ICSI)则是一项重要的研究进展。

勃起功能障碍

病因 勃起功能障碍是指不能够正常勃起和/或射精。在中年及老年男性中，有10%～25%的人群有勃起功能障碍。勃起功能障碍的发病机制可能有以下三点：(1)起始困难(心理性，内分泌性，或神经性)；(2)充盈困难(动脉性)；或(3)陷窝毛细血管网不能储存充足的血容量(静脉闭塞障碍)。糖尿病、动脉粥样硬化以及药物导致的勃起功能障碍占老年人勃起功能障碍的80%以上。降压药物中，噻嗪类利尿剂以及β受体阻滞剂是最常见的导致ED的药物。雌激素、促性腺激素释放激素、H_2受体阻滞剂和螺内酯可能抑制促性腺激素的生成，或阻断雄激素的活性。抗抑郁药以及抗精神病药物——尤其是神经安定药物、三环类药物、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂——可能导致勃起困难、射精障碍、缺少性高潮以及性欲减退。乙醇、可卡因、大麻等娱乐性毒品也可能导致勃起功能障碍。任何累及骶髓或阴茎自主神经纤维的疾病均可能导致勃起功能障碍。

临床特点 性功能障碍的男性患者可能主诉性欲减退、难以开始或维持勃起、不能射精、早泄或无性高潮。问诊时首先应该重点询问起病情况、是否存在勃起不完全及持续时间、勃起功能障碍的进展情况。夜间勃起或清晨勃起可以鉴别生理性或心理性的勃起功能障碍。应该寻找相关的危险因素，例如糖尿病、冠心病、血脂紊乱、高血压、外周血管疾病、吸烟、饮酒以及内分泌或神经系统疾病。必须了解患者的外科手术史，尤其是肠道、膀胱、前列腺或血管手术。检查应该包括仔细的全身体格检查以及生殖器检查。要注意有无阴茎异常(Peyronie疾病)、睾丸大小以及有无男性乳腺发育。还应该触诊外周脉搏情况并注意有无杂音。神经系统检查要评估肛门括约肌音色、会阴触觉以及球状海绵体肌反射。要测定血清睾酮及泌乳素水平。有时还需要进行阴茎动脉造影术、肌电图及阴茎多普勒超声检查。

治疗

图177-1总结了勃起功能障碍的检查和治疗过程。应该尽量纠正潜在的疾病或者停止可能与发病相关的药物。口服昔多芬(伟哥)或类似的药物可以加强性刺激后的勃起功能,药物起效时间大约为60～90分钟。使用任何类型的硝酸盐治疗均为该药的禁忌证,充血性心力衰竭患者也应该避免使用该药。真空收缩装置或者向尿道或阴茎海绵体内注射前列腺素E1可能也有一定效果。很少建议使用人工阴茎治疗。

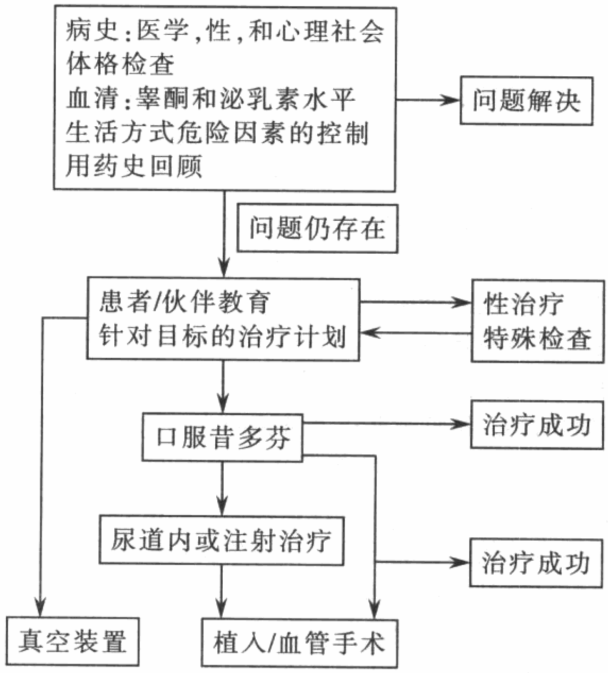


图177-1 勃起功能障碍患者的检查和治疗原则

178 女性生殖系统疾病

垂体激素、黄体生成素(LH)卵泡刺激素(FSH)可以刺激卵泡发育,并导致在28天月经周期的第14天左右排卵。

异常子宫出血

病因 育龄期女性的月经周期平均为28±3天,月经来潮时间平均为4±2天。描述异常子宫出血的术语(例如月经过多、子宫不规则出血以及月经频多)有许多种,这些异常情况可能与排卵性周期或者无

排卵性周期相关。在月经初潮之前发生的异常子宫出血可能是源于损伤、感染或性早熟。育龄期妇女的异常子宫出血还可能是由于异位妊娠或先兆流产所导致。绝经后阴道出血常常提示恶性肿瘤。

正常月经的月经周期是自发、规律、有排卵的，一般可以预测经期长短、月经流量、月经频率及不适(痛经)。以往月经周期发生改变可能是因为恶病质、流出道异常(子宫粘连或瘢痕)、平滑肌瘤、子宫内膜异位症或子宫内膜息肉。月经期中间排卵期时的出血可能是由于宫颈或内膜损伤。

无排卵性月经出血(功能失调性子宫出血)多为无痛性、发生不规律，月经量和周期不可预测。一过性排卵周期紊乱多发生在围青春期、围绝经期、或继发于应激和并存疾病。生育期出现的持续性功能失调性子宫出血主要是由于雌激素持续作用于子宫，而不被与排卵相关的孕酮的周期性波动所中断，最常见的原因是多囊卵巢综合征(PCOS)。

诊断　对功能失调性子宫出血患者的处理应该从了解详细的病史及既往激素治疗情况开始。由于不是所有的泌尿生殖道出血都是来自于子宫，所以应该通过体格检查排除直肠、膀胱、阴道以及宫颈出血。如果确定是子宫出血，必须除外妊娠相关疾病，如流产或异位妊娠。

Rx 治疗

如果患者没有大量出血，且没有出血性恶液质的证据，首次发生功能失调性出血的患者可先予以观察。如果出血较为严重，口服相对较大剂量的雌激素口服避孕药 3 周可以使病情得到控制。非常严重的出血需要住院、卧床休息、肌肉注射戊酸雌二醇(10mg)和己酸羟孕酮(500mg)，或者静脉或肌注结合雌激素(25mg)。大到绝经年龄或特别肥胖的妇女需要进行子宫活检，以排除子宫内膜癌。在开始治疗之后，无论是周期性口服避孕药，或是每 2～3 个月口服 10 天醋酸甲羟孕酮 10mg，qd，均应加用铁剂治疗。诊断和治疗可能还需要进行其他相关检查(内膜活检，宫腔镜检查，或扩张宫颈和刮宫术)。

闭经

病因　育龄女性出现闭经，即使病史及体格检查不提示妊娠，也应该首先排除妊娠可能。

原发性闭经的定义是 15 岁之后无论是否具有第二性征，仍没有月经初潮来临；继发性闭经是指曾经有规律月经的患者停经超过 6 个月以上。导致原发性和继发性闭经的原因基本一致，根据功能失调的部位对疾病进行分类往往更加实用：(1)解剖缺陷；(2)卵巢功能衰竭(慢

性);或(3)慢性无排卵,有或无雌激素存在(图 178-1)。

阻碍阴道出血的流出道解剖缺陷包括阴道或子宫缺如,处女膜闭锁,阴道横膈以及宫颈狭窄。卵巢功能衰竭可能是由于 Turner 综合征,卵巢抵抗综合征以及对恶性疾病化疗或放疗所导致。卵巢功能早衰的诊断是指妇女在 40 岁之前绝经。雌激素存在的慢性无排卵常常是由于多囊卵巢综合征,其特点是闭经或月经过少,不孕,胰岛素抵抗,以及雄激素过多的表现(多毛、痤疮、男性特征的脱发)。当同时存在肥胖时将加重多囊卵巢综合征的症状。具有相似表现的其他异常包括肾上腺或卵巢肿瘤所致的雄激素分泌过多,成人发病的先天性肾上腺增生,以及甲状腺疾病。雌激素缺乏的慢性无排卵妇女常会存在由于下丘脑疾病或垂体疾病所导致的促性腺激素分泌不足性性腺功能减退症。下丘脑性原因包括 Kallmann 综合征或席汉综合征,下丘脑损伤(颅咽管瘤和其他肿瘤,结核,结节病,转移瘤),下丘脑创伤或辐射,剧烈运动,进食障碍,应激事件,以及慢性衰竭性疾病(终末期肾病,恶性疾病,吸收不良)。垂体疾病可通过两种机制导致闭经:直接干扰促性腺激素分泌或由于过量的泌乳素抑制促性腺激素分泌(第 171 章)。

诊断 初步检查应进行仔细的体格检查,血清或尿的人绒毛膜促性腺激素(hCG)水平测定,血清泌乳素测定,以及雌激素状态评估(图 178-1)。要了解雌激素状态,应给予醋酸甲羟孕酮(10mg,服,qd～bid×5 天)或肌注溶于油的孕酮 100mg。如果雌激素水平正常且流出道通畅,当黄体酮治疗结束 1 周内将会出现月经来潮。卵巢功能衰竭与黄体酮冲击及血浆促性腺激素水平升高所致的撤退性月经缺乏相关。虽然需要进行子宫输卵管造影或通过宫腔镜检查进行直接观察,但解剖缺陷常可通过体格检查以及不能诱发月经来潮得到诊断。当怀疑性腺发育不全时应该进行染色体分析。诊断多囊卵巢综合征,应该在同时合并有慢性无排卵和雄激素过多的基础上,并排除其他可能导致这些情况的病因。第 171 章描述了高泌乳素血症的评估,当促性腺激素水平低下或不正常时应该进行垂体-下丘脑区域的核素扫描。

Rx 治疗

流出道异常需要外科手术治疗。无论是由于卵巢功能衰竭或由于下丘脑/垂体疾病所致,雌激素生成减少均应使用周期性雌激素治疗,可使用口服避孕药或结核雌激素(0.625～1.25mg 口服 qd)以及醋酸甲羟孕酮(2.5mg 口服 qd 或月末最后 5 天期间给予 5～10mg)。多囊卵巢综合征可使用口服避孕药、减轻体重治疗,同时治疗多毛症(见下)。多囊卵巢综合征患者应该进行糖尿病的筛查。应用胰岛素增敏剂如二甲双胍可能会改善排卵情况。

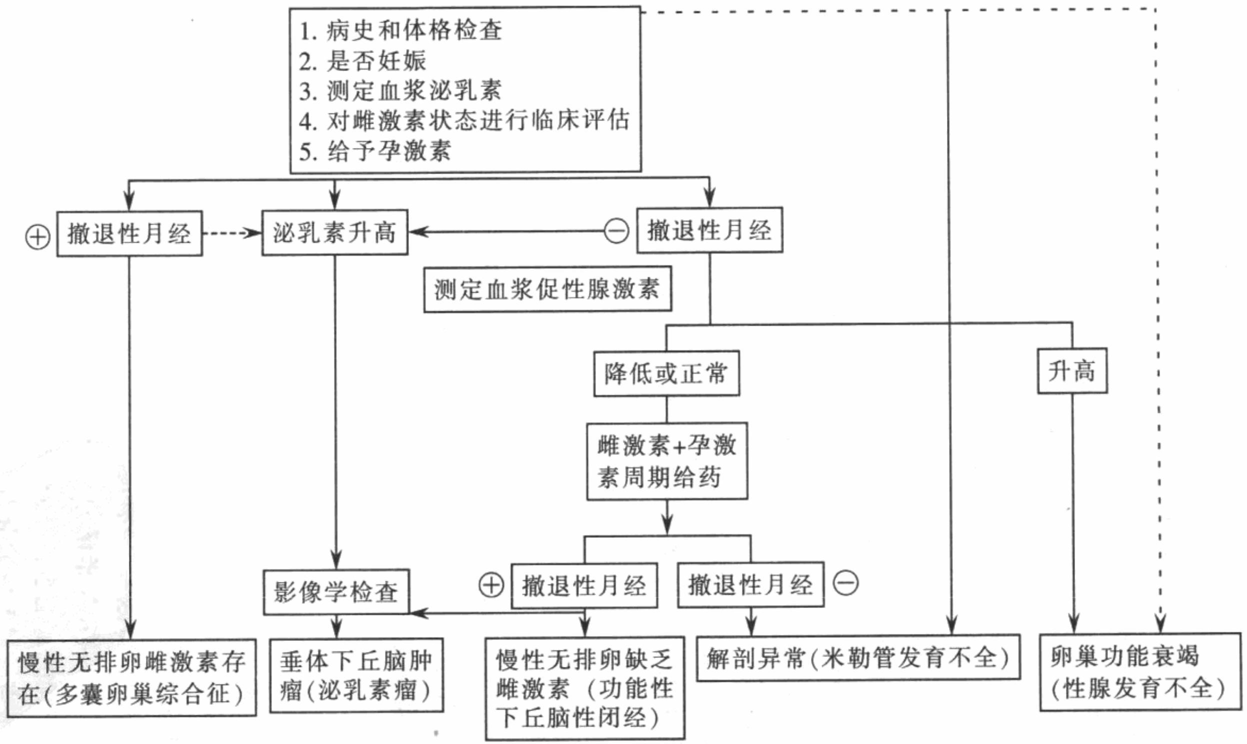


图 178-1 闭经妇女的诊断流程。括号中显示了每一例最常见的诊断。虚线表示某些情况下可仅根据病史及体格检查即作出正确判断

盆腔疼痛

病因 盆腔疼痛可能伴随正常或异常的月经周期,疼痛可能起源于盆腔,也可能来源于身体其他区域。应该考虑到一系列盆腔外疾病所引发的转移至盆腔的疼痛,如阑尾炎、憩室炎、胆囊炎、肠梗阻以及泌尿系统感染。排卵性月经来潮时伴随严重的或影响正常生活的绞痛,但无明确的盆腔疾病被称之为原发性痛经。脏器原因导致的盆腔疼痛可分类为子宫性疼痛(平滑肌瘤、子宫内膜异位、宫颈狭窄、感染、癌症),附件性疼痛(输卵管卵巢炎、囊肿、肿物、扭转、子宫内膜异位症),外阴或阴道性疼痛(念珠菌、滴虫、加德纳菌、疱疹、尖锐湿疣、巴氏腺囊肿或脓肿),以及妊娠相关性疼痛(先兆流产或不全流产、异位妊娠)。许多妇女会在排卵期间感觉下腹不适(经间痛),其特点是月经中期出现的持续数分钟到数小时的钝痛或酸痛。另外,有排卵的妇女在月经来潮前几天可能出现一些躯体症状,包括水肿、乳房肿胀、腹胀或腹部不适,经前期综合征(PMS)是指周期性出现的易激动、抑郁、嗜睡等一系列综合征状。

诊断 检查包括询问病史、盆腔检查、hCG 测定以及盆腔超声。一些不能明确原因的盆腔疼痛病例需要进行腹腔镜检查或剖腹探查。

℞ 治疗

原发性痛经最好使用非甾体抗炎药或口服避孕药治疗。感染需要使用适当的抗生素治疗。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)可能改善经前期综合征的症状。结构异常可能需要手术治疗。

多毛症

病因 多毛症是指男性特征的毛发生长过剩,有 10%的女性患有多毛症。多毛症可能为家族性,也可能是由多囊卵巢综合征、卵巢或肾上腺肿物、先天性肾上腺增生、库兴综合征、高泌乳素血症、肢端肥大症、妊娠或药物(雄激素、含有促进男性性征的黄体激素的口服避孕药)所引起。其他药物,如米诺地尔、苯妥英、二氮嗪及环孢素 A,可能引起非雄激素依赖的毫毛生长,导致多毛症。

临床特点 对毛发的分布及质量进行客观的评估是疾病检查的核心。Ferriman-Gallwey 评分是对毛发生长情况进行分级的普遍应用的方法。雄激素过剩的相关表现包括痤疮和男性特征的脱发(雄激素性脱发)。女性男性化另一方面还表现在升高的雄激素水平导致的嗓音增

粗、乳房萎缩、肌肉组织增加、阴蒂增大以及性欲增强。病史问诊要点包括月经史和患病时间、疾病进展速度以及毛发分布情况。突然出现的多毛症、迅速进展以及女性男性化提示卵巢或者肾上腺占位性疾病。

诊断 图178-2描述了检查雄激素过剩的方法。多囊卵巢综合征是一种相对常见的导致多毛症的原因。地塞米松雄激素-抑制试验(0.5mg,口服,q6h×4天,地塞米松给药前后分别测定游离睾酮水平)可以鉴别卵巢性或肾上腺性生成过多。不完全抑制提示卵巢性雄激素过剩。排卵期清晨或给予α1～24促肾上腺皮质激素250μg,1小时后,17-羟孕酮水平<6nmol/L(<2μg/L),可以排除由于21-羟化酶缺乏导致的先天性肾上腺增生症。若检查提示占位性病变可能,可行CT检查对肾上腺肿物进行定位,超声检查可发现卵巢肿物。

Rx 治疗

非药物治疗包括(1)漂白;(2)祛毛如剃毛或使用化学制剂;以及(3)脱毛如拔毛、蜡疗、电疗和激光治疗。药物治疗包括口服含有小剂量促进男性性征的黄体激素的避孕药和安体舒通,常常使用联合治疗。糖皮质激素(地塞米松,0.25～0.5mg,qhs,或泼尼松,5～10mg,qhs)是先天性肾上腺增生患者的主要治疗。一般来讲,药物治疗在进行4～6个月后,其改善毛发生长情况的作用将没有起始阶段明显,因此往往需要联合使用非药物治疗。

绝经

病因 绝经是指最后一次月经来潮,平均在50～51岁左右发生。它主要是由于卵泡耗竭或卵巢切除术后。围绝经期可以出现在末次月经之前2～8年,其特点是排卵减少和不规律的月经增加。

临床特点 绝经期最常见的症状是血管舒缩不稳定(潮热和夜间盗汗),情绪改变(神经紧张、焦虑、易怒和抑郁),失眠,和泌尿生殖系上皮及皮肤萎缩。FSH水平升高至≥40IU/L。

Rx 治疗

在围绝经期期间,小剂量复合口服避孕药可能有益。绝经后激素治疗的合理应用需要平衡利弊。若无禁忌证,短期治疗(<5年)可能对控制绝经期症状有益。这些禁忌证包括不能解释的阴道出血,活动性肝脏疾病,静脉血栓栓塞,子宫内膜癌病史(除了Ⅰ期无深部浸润),或乳腺癌。高甘油三酯血症(>400mg/dl),活动性胆囊疾病,以及既

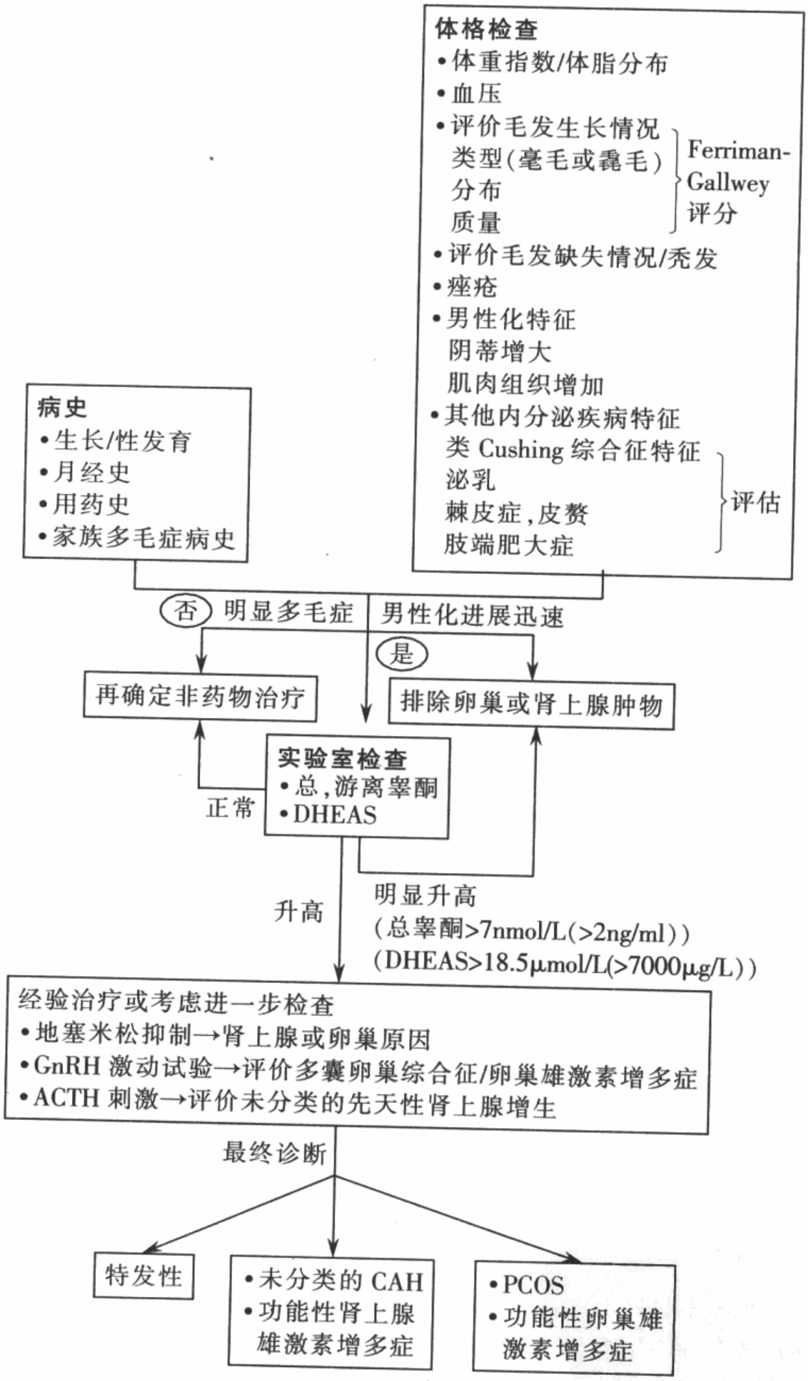


图 178-2 多毛症的检查及鉴别诊断原则。ACTH,促肾上腺皮质激素;CAH,原发性肾上腺增生;DHEAS,硫酸脱氢表雄酮;GnRH,促性腺激素释放激素;PCOS,多囊卵巢综合征

往存在冠心病病史是相对禁忌证。针对改善症状的治疗有选择性5-羟色胺再摄取抑制剂，可乐定（0.1～0.2mg/天），维生素E（400～800IU/天），或大豆产品。长期治疗（≥5年）需要慎重考虑，尤其要考虑骨质疏松的治疗（二磷酸盐，雷洛昔芬）以及静脉血栓栓塞和乳腺癌的危险因素。雌激素应该使用最小有效剂量（结合雌激素，0.625mg口服qd；微粒子雌二醇，1.0mg口服，qd；经皮雌二醇，0.05～1.0mg一周1～2次）。子宫完整的女性应接受雌激素及黄体酮（甲羟孕酮周期性应用，每月第15～25日口服应用5～10mg，qd，或者持续口服应用2.5mg，qd）的联合治疗，以避免单独应用雌激素时所观察到的子宫内膜癌的风险上升。

避孕

最为广泛应用的避孕措施包括(1)安全期法，(2)工具避孕，(3)宫内节育器，(4)口服避孕药，(5)长效孕激素，(6)绝育，和(7)流产。

口服避孕药被广泛应用于避孕及治疗痛经和无排卵性出血。复方口服避孕药包括合成雌激素（乙炔雌二醇或美雌醇）以及合成孕激素。小剂量诺孕酯和第三代孕激素（去氧孕烯、孕二烯酮、drosperinone）的促进雄性性征的作用较弱；左炔诺孕酮是孕激素中促雄性性征作用最强的一类，因此在有雄激素过高症状的患者中应避免使用。三种主要的成分类型包括固定剂量的雌激素-孕急速，部分雌激素-孕激素，单纯孕激素。

尽管口服避孕药的总体安全性较好，但使用口服避孕药的人群有发生静脉血栓栓塞、高血压以及胆石症的危险。随着吸烟和年龄的增加，发生心肌梗死和脑卒中的风险升高。副作用包括突破出血、闭经、乳房发胀以及体重增加，这些均常常和更换剂型相关。

服用口服避孕药的绝对禁忌证包括曾有血栓性疾病病史、脑血管或冠状动脉疾病、乳腺癌或其他雌激素依赖性肿瘤、肝脏疾病、高甘油三脂血症、年龄超过35岁的重度吸烟者、未明确诊断的生殖器出血、明确或疑似妊娠。相对禁忌证包括高血压患者和使用抗惊厥药物的患者。

新的避孕措施有一周一次的避孕贴、一月一次的避孕针注射、一月一个的阴道环。长效孕激素有醋酸甲羟孕酮和左炔诺孕酮。

紧急避孕药仅含有孕激素或含有雌激素和孕激素，可在未采取任何避孕措施的性交发生后72小时内使用，从而达到避孕目的。Plan B和Preven均为紧急避孕药，专为性交后避孕设计。另外，某些口服避孕药可在72小时内作为紧急避孕药应用（Ovral，两片，间隔12

小时；Lo/Ovral，4 片，间隔 12 小时）。副作用包括恶心、呕吐以及乳房疼痛。

不孕症

病因 不孕症是指无避孕措施进行性交 12 个月后仍不能够受孕。图 178-3 列出了导致不孕症的原因。第 177 章对男性不育进行了讨论。

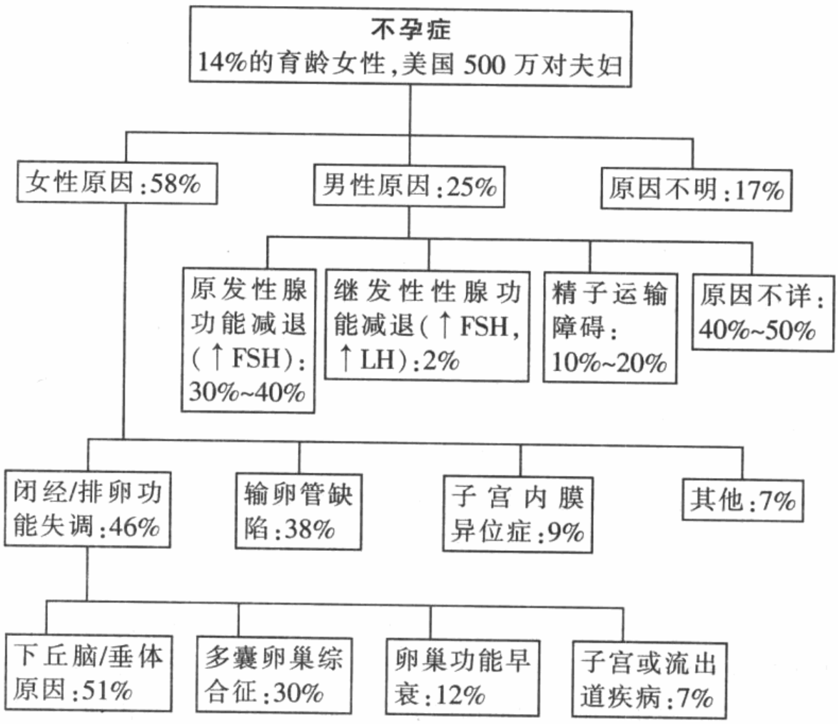


图 178-3 不孕症的原因，FSH，卵泡刺激素；LH，黄体生成素

临床特点 对病情的初步评估应包括与患者讨论恰当的性交时间、男性精液分析、确定女性是否排卵，绝大多数病例还需要确定女性输卵管通畅情况。规律的周期性的可预测的自发的月经史常常提示为排卵性月经周期，证实的方法有尿排卵预测试剂、基础体温测定以及月经黄体期孕酮水平测定。若月经周期第三天 FSH 水平＜10IU/ml，提示卵巢卵母细胞储备充足。输卵管疾病可通过子宫输卵管造影或诊断性腹腔镜检查予以证实。病史及体格检查可能对子宫内膜异位症有所提示，但临床上常不能证实，仅可能通过腹腔镜检查明确排除。

治疗

不孕症的治疗应根据每对夫妇的情况采取个体化的方案。治疗方案有期待疗法、克罗米芬加宫内受精或仅使用克罗米芬，绒毛膜促性腺激素加宫内受精或仅使用绒毛膜促性腺激素，以及试管授精。在某些特定情况，可能需要进行外科手术、脉冲式 GnRH 治疗、精子卵浆内注射技术、或使用供者卵细胞或精子的辅助生殖技术。

179　高钙血症和低钙血症

高钙血症

任何原因导致的高钙血症都会引起乏力，抑郁，精神混乱，厌食，恶心，便秘，肾小管缺陷，多尿，短 QT 间期和心律失常。当血钙超过 2.9mmol/L(11.5mg/dl)时会出现中枢神经系统和胃肠道症状，当血钙超过 3.2mmol/L(13mg/dl)时会有肾钙化和肾功能受损。严重高血钙，一般指血钙超过 3.7mmol/L(15mg/dl)，会导致昏迷和心跳骤停，属于急症。

病因学　高钙血症的原因见表 179-1。其中 90%是由于甲状旁腺功能亢进症和恶性肿瘤所引起。

表 179-1　高钙血症病因分类

Ⅰ. 甲状旁腺相关
- A. 原发甲状旁腺功能亢进症
  1. 单个腺瘤
  2. 多发内分泌腺瘤
- B. 锂治疗
- C. 家族性低尿钙高血钙症

Ⅱ. 恶性肿瘤相关
- A. 释放可引起高钙血症的激素的实体肿瘤(肺，肾)
- B. 伴随转移的实体肿瘤(乳腺)
- C. 血液系统恶性肿瘤(多发性骨髓瘤，淋巴瘤，白血病)

Ⅲ. 维生素 D 相关
- A. 维生素 D 中毒
- B. ↑$1,25(OH)_2D$;结节病和其他肉芽肿疾病
- C. 婴儿特发性高钙血症

Ⅳ. 伴随高骨转化

续表

A. 甲亢
B. 制动
C. 噻嗪类利尿剂
D. 维生素 A 中毒
Ⅴ. 伴随肾功能不全
A. 严重的继发性甲状旁腺功能亢进症
B. 铝中毒
C. 乳碱综合征

原发甲状旁腺功能亢进症是指单个腺体腺瘤(81%)或腺癌(4%)或甲状旁腺增生(15%)引起甲状旁腺素(PTH)分泌增多所致,并导致了全身的骨代谢异常。家族性甲状旁腺功能亢进症可能是1型多发性内分泌瘤(MEN1)的组成部分,后者还包括垂体和胰岛细胞肿瘤,或者是2A型多发性内分泌瘤(MEN2A)的一部分,通常伴随有嗜铬细胞瘤和甲状腺髓样癌。

伴随恶性肿瘤的高钙血症通常非常严重而且很难治疗。其原因包括在肺癌,肾癌和鳞状细胞癌中甲状旁腺素相关蛋白(PTHrP)的释放;在骨髓瘤和乳腺癌中的局部骨破坏;在骨髓瘤和淋巴瘤中淋巴细胞的激活导致了 IL-1 和 TNF 的释放以及在淋巴瘤中 $1,25(OH)_2D$ 的释放。

一些其他疾患也会伴随高钙血症。它们包括:结节病和其他肉芽肿病会引起 $1,25(OH)_2D$ 合成增加;由于长期大量维生素 D 摄入(50～100 倍生理需要量)引起的中毒;锂中毒引起的甲状旁腺功能亢进症;家族性低尿钙高血钙症(FHH),是一种由于钙传感受体基因突变所引起的常染色体显性遗传病,导致了 PTH 的不适当分泌和增加了肾对钙的重吸收。严重的继发甲状旁腺功能亢进症使终末期肾病更加恶化。当 PTH 高分泌变为自主性并且对治疗无反应时将进展为三期状旁腺功能亢进症。

临床表现 大多数甲状旁腺功能亢进症患者没有症状,甚至当疾病发展到肾脏和骨骼系统时也是如此。患者多有高尿钙和多尿,钙会沉积在肾实质或形成草酸钙结石。骨骼的特征性损伤是骨量减少或者是少见的但更严重的一种疾病-纤维囊性骨炎。骨重吸收增加通常发生在骨皮质而不是骨小梁。高钙血症可能是间歇或者持续的,血磷通常降低但也可正常。

诊断 原发性甲状旁腺功能亢进症通常有高血钙伴随不适当的 PTH 水平增加。高尿钙有助于与 FHH 相鉴别,后者 PTH 水平一般

正常而尿钙偏低。在恶性肿瘤引起的高钙血症中 PTH 通常是低的(表 179-2)。

表 179-2 高钙血症的鉴别诊断:实验室指标

	Blood[a]			
	Ca	P_i	$1,25(OH)_2D$	iPTH
原发甲状旁腺功能亢进症	↑	↓	↑↔	↑(↔)
恶性肿瘤相关				
高钙血症:激素性高钙血症	↑↑	↓	↑↔	↓
局部骨破坏(溶骨性转移)	↑	↔	↓↔	↓

[a] 表示在括号中的只在特殊疾病中偶见

注:P_i,无机磷;iPTH,具免疫活性的甲状旁腺素

治疗

治疗基于高钙血症的严重程度和伴随的症状。表 179-3 中列出了治疗各种原因导致的急性高血钙的常见方案。

严重的原发甲状旁腺功能亢进症患者应手术切除甲状旁腺。无症状患者则无需手术;一般手术指征为年龄小于 50 岁,肾结石,尿钙大于 400mg/d,肌酐清除率下降,骨量减少(T score<−2.5),血钙超过正常水平 0.25mmol/L(1mg/dl)。如果在术前可以通过 SPECT^{99m}Tc(司他比锝)扫描定位单个腺瘤而且在术中可以监测 PTH,那么应该选择最小切口。否则,应做颈部探查。术后应密切监测钙磷水平。如果出现低血钙表现应补钙。

恶性肿瘤引起的高钙血症通常是治疗原发肿瘤。足够的液体和二磷酸盐被用于降低血钙水平。

FHH 无特殊治疗。继发甲状旁腺功能亢进症应限磷,使用非吸收性的抗酸药和骨化三醇。三发性甲状旁腺功能亢进症需要切除甲状旁腺。

低钙血症

慢性低钙血症较高钙血症少见,但通常有症状需要治疗。症状包括外周和口周感觉异常,肌肉痉挛,腕足痉挛,喉痉挛,癫痫发作和呼吸停止。颅内压增高和视神经乳头水肿多见于长期低钙血症,其他表现包括易激惹,抑郁,精神病,肠痉挛和慢性吸收不良。Chvostek 征和 Trousseau 征通常阳性,QT 间期延长。低镁血症和碱中毒会降低手足搐搦的阈值。

表 179-3 严重高钙血症的治疗

治疗	作用起效时间	作用维持时间	优点	缺点
盐水(≤6L/d)	数小时	输液过程中	补液;作用快速	容量负荷大;电解质紊乱
强制利尿(速尿1～2小时1次,同时积极补液)	数小时	治疗过程中	作用快速	监测,避免脱水
氨羟二磷酸二钠 30～90mg 静点,4小时以上	1～2天	10～14天	高效力;作用持久	20%发热
Zolendronate 1～4mg 静点,数分钟	1～2天	>3周	高效力;作用持久;快速输注	监测:发热;少见钙磷下降
降钙素(2～8U/kg 皮下 6～12h)	数小时	1～2天	快速起效	作用有限;快速耐受
糖皮质激素(泼尼松 10～25mg 口服,每日4次)	数天	数天至数周	用于骨髓瘤,淋巴瘤,乳腺癌结节病,维生素D中毒	疗效限于某些疾病;糖皮质激素副作用
透析	数小时	使用中至2天	用于肾功能衰竭;立即起效	程序复杂

病因学　短暂低钙血症常见于烧伤，脓毒血症和急性肾功能衰竭的危重患者；输注了含枸橼酸盐的血液；或接受了鱼精蛋白和肝素治疗；低白蛋白血症会导致血清钙低于正常，但离子钙水平正常。一个简单的公式用于计算当低血清蛋白时血清钙是否异常。公式是当血清白蛋白低于 40g/L（4.0g/dl）时每 10g/L（1g/dl）血清白蛋白对应 0.2mmol/L（0.8mg/dl）血清钙。碱中毒使血清钙与蛋白结合增多，此时应测定离子钙。

低钙血症的原因分为 PTH 缺乏（遗传或获得的甲状旁腺功能减退症，低镁血症），PTH 无效（慢性肾功能衰竭，维生素 D 缺乏，肠吸收不良，假性甲状旁腺功能减退症），或 PTH 抑制（肿瘤溶解时严重急性高磷血症，急性肾功能衰竭，或横纹肌溶解；甲状旁腺切除术后饥饿骨综合征）。急性胰腺炎时的低钙血症原因仍不清除。

Rx 治疗

症状性低血钙应静注葡萄糖酸钙（1mg/ml 元素钙加入 5%葡萄糖溶液，每小时 30～100ml）。慢性低钙血症口服钙和维生素 D（见 180 章）。甲状旁腺功能减退症需要钙（每天 1～3g）和骨化三醇（每天 0.25～1μg），根据血钙和尿钙排泄率调整剂量。在严重低镁血症时（<1.0mg/dl），补充镁可逆转低钙血症。

低磷酸盐血症

轻度低磷酸盐血症通常没有临床症状。在严重低磷酸盐血症时，患者会感到肌肉乏力，麻木感，感觉异常和意识错乱。快速进展性低磷血症会加重横纹肌溶解。隔肌无力会导致呼吸机能不全。

病因学　低磷血症的原因包括：肠吸收减少（维生素 D 缺乏，与磷结合的抗酸药，吸收不良）；尿液丢失（甲状旁腺功能亢进症，维生素 D 缺乏，高血糖状态，X 连锁低磷血症佝偻病，进展的骨软化症，酒精中毒或某种毒素）；磷由细胞外向细胞内转移（在糖尿病酮症酸中毒或营养不良患者重新进食或静脉高营养时胰岛素治疗）。

Rx 治疗

轻度低磷血症可通过喝奶，含二氧化碳软饮料，磷酸钾或磷酸二氢钾（每天最大量 3g，分 4～6 次口服）纠正。对于严重的低磷血症（<1.5mg/dl），静脉输注起始剂量为 0.4～0.8mmol/kg 的元素磷，输注时间超过 6 小时。应首先纠正低钙血症，当高钙血症时，输注剂量减半。每 6～12 小时测定血钙磷 1 次；应避免血钙磷乘积超过 50。

高磷血症

在成年人，高磷血症定义为血磷＞5.5mg/dl。最常见原因是急性和慢性肾功能衰竭，也可见于甲状旁腺功能减退症，维生素D中毒，酸中毒，横纹肌溶解和溶血。在治疗原发病时，应限制食物中的磷。可口服磷铝复合物，血液透析用于严重病例。

低镁血症

肌肉无力，PR间期和QT间期延长，心律失常是最常见的表现。镁在促进PTH分泌及肾和骨骼对PTH的反应中起着重要作用。因此，低镁血症通常伴随有低钙血症。

病因学 低镁血症通常是由肾或肠道处理镁的功能紊乱所致，可分原发(遗传性)或继发(获得性)。继发原因很常见，由于体液容量过多，高钙血症，渗透性利尿，襻利尿剂的使用，酒精中毒，氨基糖甙类药物，顺铂，环孢霉素A和两性霉素B的作用而从肾脏丢失，由于呕吐和腹泻从胃肠道丢失。

Rx 治疗

对于轻度缺乏，分次口服总量为20～30mmol/天(40～60meq/天)是有效的，但可引起腹泻。血镁＜1.2mg/dl时，应持续输注氯化镁，24小时总量为50mmol(在肾功能衰竭时减量50%～75%)。治疗通常需要几天。伴癫痫发作或急性心律失常应给与硫酸镁1～2g静脉注射，注射时间大于5～10分钟。

高镁血症

高镁血症很少见，但可见于肾功能衰竭患者使用含镁的抗酸药，缓泻药，灌肠药或静脉输液，或急性横纹肌溶解。高镁血症最容易识别的临床体征是膝腱反射缺失，但也可见低血压，呼吸肌麻痹，心脏完全传导阻滞，心脏骤停。治疗包括停止补镁，用低镁液体透析，如果危及生命，100～200mg元素钙静脉注射，注射时间大于5～10分钟。

180 骨质疏松症和骨软化症

骨质疏松症

骨质疏松症被定义为骨量减少(或密度)或出现脆性骨折。可

操作的定义是骨密度低于正常年轻个体均值的 2.5SD(T-score＜−2.5)。T-score＜1.0 为骨密度减低，骨质疏松症风险增加。骨质疏松最常见的骨折部位是椎骨，髋骨，桡骨远端。

病因学　骨密度减低是由于骨峰值偏低或骨丢失过多。骨质疏松骨折的风险因素见表 180-1，骨质疏松相关疾病见表 180-2。某些药物，主要是糖皮质激素，环孢素，细胞毒性药物，抗惊厥药，铝和肝素，都对骨骼有害。

表 180-1　骨质疏松骨折的风险因素

不可改变因素	雌激素缺乏
成年期个人骨折史	过早绝境(＜45 岁)或双侧卵巢切除
1 级亲属骨折史	长期闭经(＞1 年)
女性	低钙摄入
老年	酗酒
白种人	矫正后视力缺损
痴呆	反复跌倒
可改变因素	体力活动少
吸烟者	体质和精神脆弱
低体重[＜58kg(127lb)]	

表 180-2　与增加成年骨质疏松症危险性相关的疾病

低性腺功能	营养和胃肠道疾病
Turner 综合征	营养不良
Klinefelter 综合征	胃肠外营养
神经性厌食	吸收不良综合征
激素	胃切除
下丘脑闭经	严重肝病，特别是胆汁性肝硬化
其他原发或继发情况	恶性贫血
内分泌疾病	风湿病
库兴综合征	类风湿关节炎
甲状旁腺功能亢进症	强直性脊柱炎
甲状腺毒症	血液病/恶性肿瘤
1 型糖尿病	多发性骨髓瘤
肢端肥大症	淋巴瘤和白血病
肾上腺功能不全	恶性肿瘤相关甲状旁腺

续表

相关产物(PTHrP)	卟啉病
肥大细胞增多症	Menkes' 综合征
血友病	大疱性表皮松解症
地中海贫血	其他疾病
选择性遗传病	制动
不完全成骨	慢性阻塞性肺病
Marfan 综合征	妊娠和哺乳
血色病	脊柱侧弯
低磷酸酶症	多发性硬化
糖原沉积病	结节病
高胱氨酸尿症	淀粉样变
Ehlers-Danlos 综合征	

临床表现 多发椎骨压缩性骨折的患者多有身高减低，脊柱后凸以及由于后背生物力学的改变所引起的疼痛。胸骨骨折常伴随限制性肺病，而腰部骨折常伴随腹部症状或神经压迫导致坐骨神经痛。双能X线吸光光度法是测量骨密度的标准方法。针对骨量测定的医疗赔付标准见表 180-3。全面的实验室评价包括全血细胞计数，血清钙和 24 小时尿钙。进一步的检查基于临床怀疑，通常包括促甲状腺素(TSH)，尿游离皮质醇，甲状旁腺素(PTH)，血清和尿电泳，睾酮水平(男性)。转谷氨酰胺酶抗体检测可鉴别无症状的腹腔疾病。如果在治疗前和起始治疗后 4～6 个月能够测定骨重吸收的指标(如尿交联 N 端肽)将有助于评价抗重吸收治疗的早期效果。

表 180-3 FDA 批准的进行骨密度检查的适应证

有骨质疏松临床风险的雌激素缺乏妇女
X 线示椎骨异常提示骨质疏松(骨量减少，椎骨骨折)
糖皮质激素治疗相当于≥7.5mg 泼尼松或治疗时间大于 3 个月
原发甲状旁腺功能亢进症
监测对 FDA 已批准用于骨质疏松治疗药物的疗效
重复骨密度评价间隔超过 23 个月，或如果需要调整治疗方案，可更频繁

℞ 治疗

治疗包括急性骨折的处理，改变危险因素以及任何可引起骨量减少的疾病。治疗方案的制定基于个人的危险因素，如果 T-score≤2.5，则口服钙(每天 1～1.5g 元素钙，分次服用)，维生素 D(每天 400～800IU)，锻炼，戒烟是每个骨质疏松症患者的起始治疗。二磷酸盐(阿伦磷酸盐，每周 70mg；利塞膦酸盐，每周 35mg)可增加骨密度，减少骨折风险。二磷酸盐吸收很少，需要在清晨空腹用 0.25L(8 盎司)白水冲服。雌激素可减少骨重吸收率，但要小心服用，因其可增加心血管病和乳腺癌的风险。雷诺昔芬(每天口服 60mg)是一种选择性雌激素调节剂，可增加骨密度，减少总胆固醇和 LDL，而不刺激内膜增生，尽管其可引起热潮红。PTH(1-34)诱导骨形成，可每日注射至 2 年。

骨软化症

病因学 骨基质缺乏矿物质导致骨软化症。骨软化症的常见原因是维生素 D 的摄入不足和吸收不良(慢性胰腺功能不全，胃切除，吸收不良综合征)和维生素 D 代谢异常(抗惊厥治疗，慢性肾功能不全)。

临床表现 骨骼变形往往在因小创伤后的骨折才被发现。症状包括弥漫性骨痛和骨触痛，通常较轻。邻近的肌肉无力类似于原发性肌病。骨密度减低常伴有骨小梁的缺失和骨皮质变薄。X 线提示长为几毫米到几厘米的可透带(Looser 带或假性骨折)，通常垂直于股骨，骨盆，肩胛骨。血钙磷，25(OH)D，1,25$(OH)_2$D 水平因病因而异。然而，轻度的维生素 D 缺乏引起了代偿性继发的甲状旁腺功能亢进，PTH 和碱性磷酸酶增高，相对的钙离子下降。1,25$(OH)_2$D 水平可维持，反映了 1α 羟化酶的活性上调。

℞ 治疗

由于维生素 D 缺乏[血清 25(OH)D<37nmol/L(<15ng/ml)]引起的骨软化症可每周补充维生素 D_2 50 000IU 共 8 周，再每天 800IU 维持量。由于吸收不良引起的骨软化症需要大剂量维生素 D(最大每天 100 000IU 或每半年肌注 250 000IU)。在服用抗惊厥药的患者中，同时补充维生素 D 以维持血清钙和 25(OH)D 在正常水平。骨化三醇(每天口服 0.25～1μg 或 1.0～2.5μg 静脉每周 3 次)在治疗由于慢性肾功能衰竭引起的低钙血症和骨营养不良有效。维生素 D 应联合补钙(每天 1.5～2.0g 元素钙)。测定血钙和尿钙对评价维生素 D 缺乏非常有效，应使 24 小时尿钙分泌在 100～250mg。

181 脂质代谢紊乱

高脂蛋白血症的特征是高胆固醇血症，孤立性高甘油三酯血症或两者兼而有之(表181-1)。糖尿病、肥胖、饮酒、口服避孕药物、肾脏疾病、肝脏疾病和甲状腺功能减退可造成继发性高脂蛋白血症或加重潜在的高脂蛋白血症状态。

标准的脂蛋白分析评估总胆固醇，HDL和甘油三酯，计算LDL水平，根据公式LDL＝总胆固醇－HDL－甘油三酯/5。LDL胆固醇浓度只有在甘油三酯小于4.0mmol/L(＜350mg/dl)时才能用这种方法估算。LDL和HDL水平在心肌梗死或急性炎症后几周内短暂的降低，但如果在事件发生8小时内取血可精确地测定。

孤立性高胆固醇血症

在甘油三酯水平正常的情况下，空腹血浆总胆固醇水平升高，[＞5.2mmol/L(200mg/dl)]几乎总是与血浆LDL胆固醇浓度增高相关。极少见的HDL胆固醇显著升高的个体，血浆总胆固醇水平也升高。LDL胆固醇升高可由单基因缺陷或多基因缺陷引起，或者继发于其他疾病的影响。

家族性高胆固醇血症(FH)

FH是共显性的遗传疾病，是由于LDL受体基因突变引起。血浆LDL水平在出生时就升高，并持续一生。在未治疗的杂合子成人，总胆固醇水平为7.1～12.9mmol/L(275～500mg/dl)。血浆甘油三酯水平常正常，而HDL水平正常或减低。杂合子，尤其男性，易出现快速进展的动脉粥样硬化和早发冠状动脉疾病(CAD)。常见到腱黄瘤(最常见的跟骨腱和指节伸肌腱)，结节性黄色瘤(在踝和指节上的软、无痛性结节)和黄色瘤(沉积在眼睑)。

家族性apo B-100缺陷

这种常染色体显性疾病使apo B-100的合成和/或功能降低，因此减弱了与LDL受体的亲和力，减慢LDL分解代谢，并造成FH样的表型。

多基因性高胆固醇血症

大多数中度的高胆固醇血症[＜9.1mmol/L(＜350mg/dl)]是由多基因缺陷和像饮食、年龄和运动这样的环境因素相互作用的结果。血浆HDL和甘油三酯水平正常，且无黄色瘤。

表 181-1　常见高脂血症特点

脂质表型	血脂水平 mmol/L(mg/dl)	脂蛋白		临床体征
		升高	表型	
孤立性高胆固醇血症				
家族性高胆固醇血症	杂合子:总胆固醇=7～13(275～500)	LDL	Ⅱa	常在成年出现黄瘤和在 30～50 岁时发生血管疾病
	纯合子:总胆固醇>13(>500)	LDL	Ⅱa	直到发生血管疾病才出现症状。无黄瘤
家族性 apo B-100 缺乏	杂合子:总胆固醇=7～13(275～500)	LDL	Ⅱa	
多基因高胆固醇血症	总胆固醇=6.5～9.0(250～350)	LDL	Ⅱa	直到发生血管疾病才出现症状。无黄瘤
孤立性高甘油三酯血症				
家族性高甘油三酯血症	TG=2.8～8.5(250～750)(血浆可混浊)	VLDA	Ⅳ	无症状;可与血管病变危险性增加相关
家族性脂蛋白脂酶缺乏	TG>8.5(>750)(血浆可轻度混浊)	乳糜微粒	Ⅰ,Ⅴ	无症状,可与胰腺炎、腹痛和脾大相关
家族性 apo CⅡ缺乏	TG>8.5(>750)(血浆可轻度混浊)	乳糜微粒	Ⅰ,Ⅴ	同上
高甘油三酯血症和高胆固醇血症				
混合性高脂血症	TG=2.8～8.5(250～750) 总胆固醇=6.5～13.0(250～500)	VLDL,LDL	Ⅱb	常无症状,直到出现血管病变;家族型也出现孤立性高 TG 或孤立性高 LDL 胆固醇
异常 β 脂蛋白血症	TG=2.8～5.6(250～500) 总胆固醇=6.5～13.0(250～500)	VLDL,IDL,LDL,正常	Ⅲ	直到出现血管病变才有症状;可在手掌出现黄瘤或结节性皮疹样黄瘤

注:总胆固醇,游离胆固醇和胆固醇酯的总和;LDL,低密度脂蛋白;TG,甘油三酯;VLDL,极低密度脂蛋白;IDL,中间密度脂蛋白

℞ 治疗

胆固醇血症的评估和治疗的原则见图181-1。所有疾病的治疗都包括限制胆固醇的饮食，HMG-辅酶A还原酶抑制剂和胆汁酸螯合剂（表181-2）。

孤立的高甘油三酯

高甘油三酯的诊断是通过测定过夜空腹血浆脂质水平来做出的。成人高甘油三酯定义为甘油三酯水平＞2.3mmol/L(＞200mg/dl)。血浆甘油三酯孤立性增加提示乳糜微粒和/或极低密度脂蛋白(VLDL)增加。当甘油三酯水平＜4.5mmol/L(＜400mg/dl)时血浆是清亮的，而当VLDL(和/或乳糜微粒)变大能造成光线散射，甘油三酯水平升高时，血浆会变混浊。当乳糜微粒存在时，离心几小时后，在血清的表面会漂浮一层奶油状物。在孤立性高甘油三酯血症时，腱黄瘤和黄色瘤不会出现，但当甘油三酯血症＞11.3mmol/L(＞1000mg/dl)时，在躯干和肢体的末端会出现皮疹性黄瘤（小的橘红色丘疹），可以见到高脂血症性视网膜病变（橘红色视网膜血管）。胰腺炎与这些高浓度物质有关。

家族性高甘油三酯血症

在常染色体显性遗传疾病，血浆VLDL增加造成血浆甘油三酯浓度增加，范围从2.3～5.6mmol/L(200～500mg/dl)。肥胖，高血糖和高胰岛素血症是其特征，而糖尿病，饮酒，口服避孕药和甲状腺功能减退可使其加重。三联征——血浆甘油三酯水平[2.8～11.3mmol/L(250～1000mg/dl)]，正常或仅轻度升高的胆固醇水平，[＜6.5mmol/L(＜250mg/dl)]，和低血浆HDL水平，可提示本病的诊断。发现其他的高甘油三酯血症的一级亲属，有利于做出诊断。应排除家族性异常β脂蛋白血症和家族性混合性高脂血症，而这两种情况与动脉粥样硬化迅速进展有关。

脂蛋白脂酶缺陷

这种少见的常染色体隐性遗传病，是因为脂蛋白脂酶缺乏或缺陷而致，它进一步使乳糜微粒的代谢受损，乳糜微粒在血浆中的聚集可造成胰腺炎的反复发作，常常在儿童开始发病，并出现肝脾肿大，迅速进展的动脉粥样硬化不是其特征。

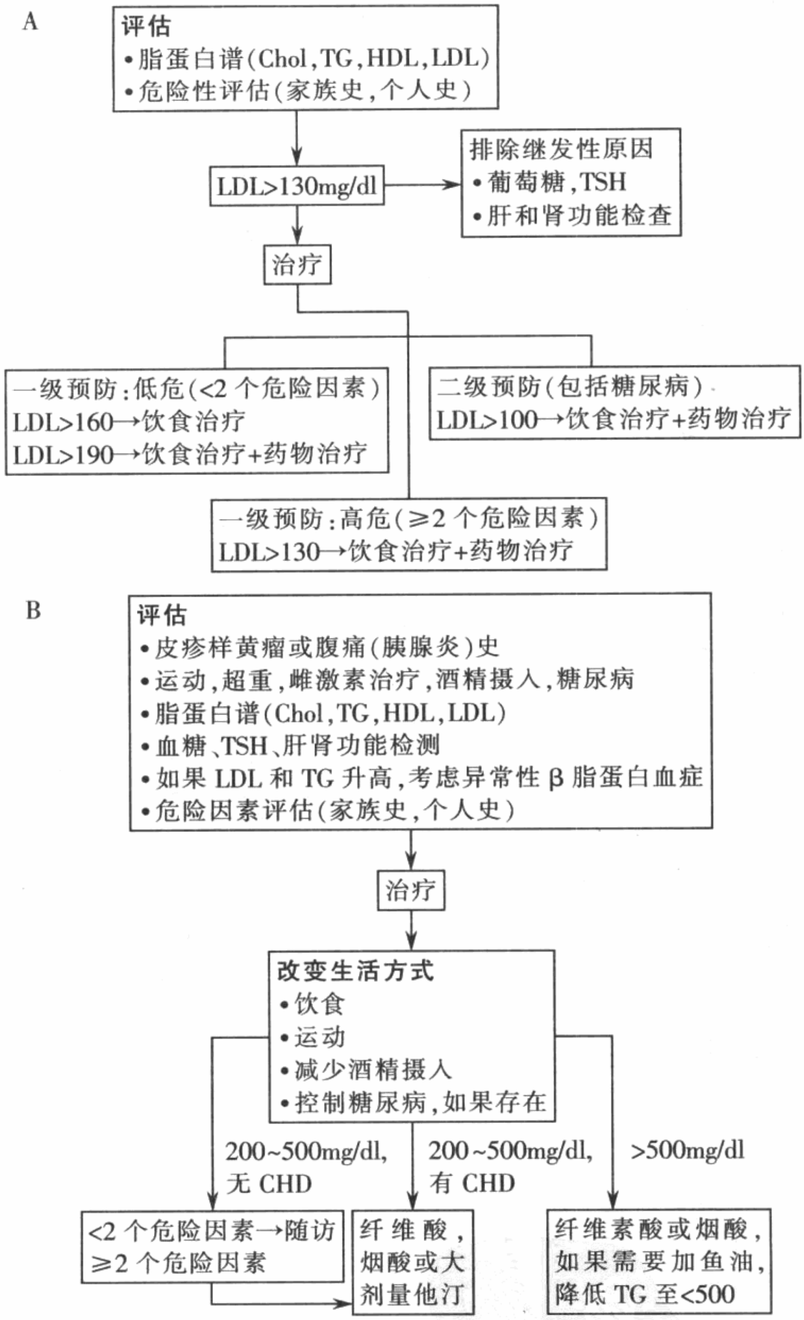


图 181-1 评估和治疗高胆固醇血症流程图(A)和高甘油三酯血症(B)他汀;HMG-CoA 还原酶抑制剂;Chol,胆固醇;HDL,高密度脂蛋白;LDL,低密度脂蛋白;TG,甘油三酯;TSH,促甲状腺素;CHD,冠状动脉性心脏病

表 181-2 降脂药物

药物	受影响的脂蛋白类型	常见副作用	禁忌证
HMG-CoA 还原酶抑制剂	↓LDL 25%～55% ↓TG 10%～20% ↑HDL 5%～10%	肌痛，关节痛，↑转氨酶，消化不良	急性或慢性肝脏疾病和肌炎，因肾功能减退及与贝特类合用而增加
洛伐他汀 20～80mg/d			
普伐他汀 40～80mg，qhs			
辛伐他汀 20～80mg，qhs			
氟伐他汀 20～80mg，qhs			
阿伐他汀 10～80mg，qhs			
罗苏伐他汀 10～40mg，qhs			
烟酸	↓LDL 15%～25% ↓TG 25%～35% ↑HDL 15%～30%	潮红(可被阿斯匹林缓解) 肝功能异常，恶心，腹泻，糖耐量减低，高尿酸血症	消化性溃疡，肝病，痛风
鱼油 3～12g，qd	↓TG 5%～10%	消化不良，腹泻，呼吸鱼味	
胆固醇吸收抑制剂 依泽替米贝 10mg，qd	↓LDL 18% ↓TG 5%～10%	转氨酶	

续表

药　物	受影响的脂蛋白类型	常见副作用	禁　忌　证
胆汁酸螯合剂	↓LDL 20%～30%	便秘，胃不适，恶心	胆道梗阻，胃出口梗阻
消胆胺 4～32g，qd	↓TG 10%		
Cholestipol 5～40g，qd	↑HDL 5%		
考来维伦 3750～4375mg，qd			
纤维酸衍生物	↑或↓LDL	↓其他药物吸收	肝脏或胆道疾病，与肌炎危险性增加相关的肾功能不全
吉非罗齐 600mg，qid	↓TG 25%～40%	↑胆石症，消化不良，肝功能异常，肌痛	
非诺贝特 160mg，qd	↑HDL 5%～15%		
立即释放型 100mg，tid，逐渐增加至 2g，tid			
持续释放型 250mg～1.5g，bid			
延长释放型 500mg～2g，qhs			

注：LDL，低密度脂蛋白；VLDL，极低密度脂蛋白；TG，甘油三酯；HDL，高密度脂蛋白，LPL，脂蛋白脂酶，CPK，肌酸激酶

apo CⅡ缺陷

这是一种罕见的常染色体隐性遗传病，是因为缺乏 apo CⅡ造成的，它是一种脂蛋白脂酶的基本的辅助因子，因此，乳糜微粒和甘油三酯聚集，引起与脂蛋白脂酶缺陷相似的表现。

治疗

评估和治疗高甘油三酯血症的原则如图 181-1 所示。所有高甘油三酯血症的病人均应无脂饮食，并补充脂溶性维生素，在那些家族性高甘油三酯血症的患者，如果饮食控制治疗失败，应给予纤维酸衍生物(表 181-2)。

高胆固醇血症和高甘油三酯血症

甘油三酯和胆固醇的升高是由 VLDL 和 LDL 或 VLDL 残余颗粒造成的。

家族性混合性高脂血症(FCHL)

这是一种遗传性疾病，每 200 人有一个患病，可造成患者不同的脂蛋白异常，包括高胆固醇血症(LDL 升高)，高甘油三酯血症(甘油三酯和 VLDL 升高)或两者均有，动脉粥样硬化迅速进展。混合性血脂异常，[血浆甘油三酯 2.3～9.0(200～800mg/dl)，胆固醇水平 5.2～10.3mmol/L(200～400mg/dl)和 HDL 水平＜1.03mmol/L(＜40mg/dl)]，和高脂血症家族史和/或早发心血管病提示 FCHL 的诊断，所有病人均应该限制饮食中的胆固醇和脂肪，避免酒精摄入和口服避孕药。HMG-CoA 还原酶抑制剂加烟酸可用于治疗。

异常β脂蛋白血症

异常β脂蛋白血症与 apoE2 纯合子相关，但疾病的发生需要另外的环境和/或遗传因素。血浆胆固醇[6.5～13.0mmol/L(250～500mg/dl]和甘油三酯[2.8～5.6mmol/L(250～500mg/dl)]由于 VLDL 和乳糜微粒残余颗粒的聚集而升高。病人常常在成年出现黄瘤和早发冠心病及周围血管病变。皮下黄瘤，具有特征性的是在手掌出现和结节性皮疹样黄瘤。甘油三酯和胆固醇均升高，通过 VLDL(经过离心)与总血浆甘油三酯的比值＞0.3 来做出诊断。如果存在甲状腺功能减退和糖尿病，应该治疗，并且可能需要使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂，纤维素类和或烟酸。

动脉粥样硬化的并发症的防治

美国国家胆固醇教育计划指南(图 181-1)是以血浆 LDL 水平和其他危险因素的评估为基础。高危患者(已知冠心病或其他动脉粥样硬化性疾病，冠状动脉性心脏病 10 年危险性＞20％或糖尿病)的目标是将 LDL 胆固醇降低到＜2.6mmol/L(＜100mg/dl)。极高危患者，最近的临床试验表明将 LDL 降低到＜1.8mmol/L(70mg/dl)会得到更多的益处。在有两个或更多动脉粥样硬化性心脏病危险因素的患者，目标是将 LDL 胆固醇降低到＜3.4mmol/L(130mg/dl)，危险因素包括(1)男性年龄大于 45 岁，女性年龄大于 55 岁或绝经后；(2)早发 CAD 家族史(父亲或兄弟＜55 岁患病，及母亲/姐妹＜65 岁患病)；(3)高血压(即使已经用药物控制)；(4)吸烟(＞10 支/天)和(5)HDL 胆固醇＜1.0mmol/L(40mg/dl)。起始治疗是低脂饮食，但常需要药物治疗(表 181-2)。

182　血色病，卟啉病和 Wilson 病

血色病

血色病是一种铁储存异常性疾病，它使肠道铁吸收增加，铁的沉积病损害包括肝脏、心脏、胰腺、关节和垂体等组织。血色病的两大主要原因是：遗传性(因为 HFE 基因突变的遗传)和继发性的铁负荷过重(常因为红细胞生成紊乱所致)。酒精性肝病和长期过多的铁摄入也与中度的肝脏内铁增加和体内铁储存增加相关。

临床特征　早期症状包括虚弱、疲乏，体重下降，古铜样色素沉着或皮肤变黑，腹痛和性欲丧失。肝脏肿大出现于 95％的患者，有时在正常 LFTs 时出现。其他的体征包括蜘蛛痣，脾大，关节病变，腹水、心律失常，CHF，体毛脱落，肝掌，男性乳房发育，和睾丸萎缩，65％的病人出现糖尿病，常在那些有糖尿病家族史的患者出现。少数人出现肾上腺功能不全，甲状腺功能减退和甲状旁腺功能减退。

诊断　血清 Fe，转铁蛋白饱和度，血清铁蛋白水平增加。在一个其他方面均正常的人，空腹血清转铁蛋白饱和度＞50％是异常的，并提示是血色病的纯合子。在多数未治疗的血色病患者，血清铁蛋白水平也明显增加。如果转铁蛋白饱和度或血清铁蛋白水平异常，应该进行血色病的基因检测，所有的血色病的一级亲属应该检测 C282Y 和 H63D 突变。在受累个体，为了评估可能存在的肝硬化或进行组织铁定量可能需要进行肝脏活检。评估可能患血色病的病人的原则如图 182-1 所示。未治疗的患者常死于心力衰竭(30％)、肝硬化

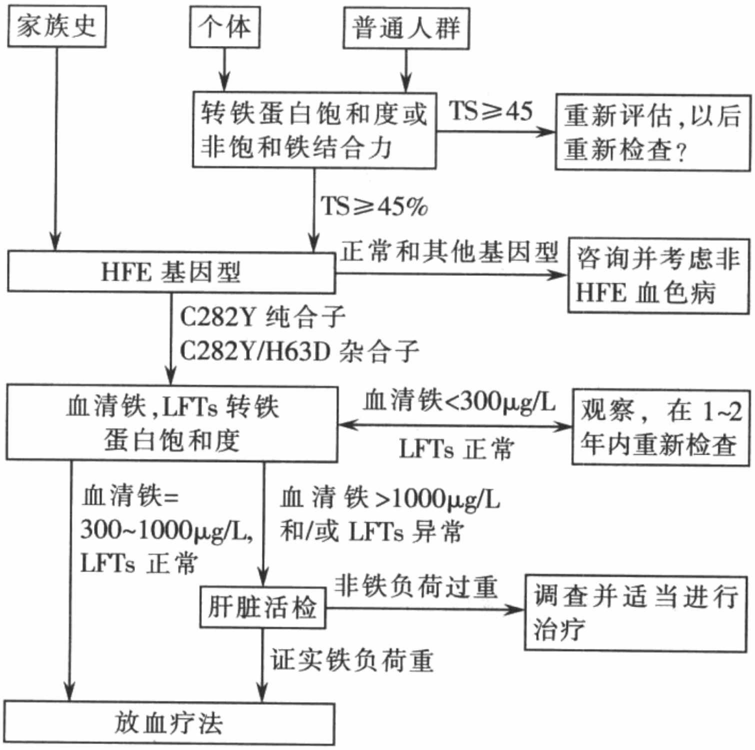


图 182-1　HFE 相关的血色病筛查流程图。LFT，肝功能检查；TS，转铁蛋白饱和度

（25％）和肝细胞癌（30％），后者即使进行充分的驱铁治疗也可发生。

治疗

治疗包括驱除体内过多的铁，常通过间断放血，以及损伤脏器的支持疗法。因为 1 单位的血液含有约 250mg 铁，而且必须驱除超过 25 克的铁，要每周放血持续 1～2 年。然后采用低频度的放血，用于维持血清 Fe 小于 27μg/L（150mg/dl）。像去铁敏这样的螯合剂（用静脉泵输注的 SC）每日驱除 10～20mg 的铁，相当每周放血驱除的铁量。但是，在不适于放血的情况下，是螯合剂治疗的指征，如贫血或低蛋白血症。应该戒酒。

卟啉病

卟啉病是遗传性或获得性亚铁血红素合成异常性疾病。每种异常引起一种特定的亚铁血红素合成的中间产物的过度生成、聚集和排泄方式。按照卟啉或卟啉前体过度生成和聚集的基本环节，这些异常分

为肝性的或红细胞生成性的。肝性卟啉病的主要表现是神经性（神经病变性腹痛，神经病变和精神错乱），而红细胞生成性卟啉病会引起特征性的皮肤光过敏。需要进行实验室检查确认或排除各种类型的卟啉病。但是，确诊需要证实特定的酶缺陷或基因缺陷。

急性间歇性卟啉病

这是一种常染色体显性遗传病，有不同的表现形式。其表现包括腹部绞痛，呕吐，便秘，葡萄糖酒色的尿和神经和精神紊乱。急性发作很少出现在青春期前，且可持续发作几天到几个月。不会出现光过敏。巴比妥类药物、抗惊厥药物、雌激素、口服避孕药、酒精或低热量饮食可促发临床和生物化学的表现。发作期间通过尿中卟吩胆色素原（PBG）和 γ 氨基乙酰丙酸（ALA）增高来确诊。

℞ 治疗

在发病后应该尽可能早地每天输注 3～4mg 精氨酸亚铁血红素，亚铁血红素白蛋白，或血色素持续 4 日。如果长时间不能经口进食，在急性发作时以 20g/h 速度Ⅳ给予葡萄糖或静脉营养可能有效。在急性发作腹痛时，可能需要用镇痛麻醉药物，而吩噻嗪对恶心、呕吐、烦躁不安有效。在发作间期的治疗包括足够的营养物质摄入，避免已知能加重疾病的药物应用，和其他伴随疾病或感染的及时治疗。

尿粪卟啉病皮肤

这是最常见的卟啉病，特征是皮肤光过敏，且常有肝脏病变。它是由于肝脏（遗传性或获得性）尿卟啉原脱羧酶缺陷所致。光过敏造成面部色素沉着，皮肤脆性增加，红斑、水疱和溃疡性损害，典型者累及面部、前额和前臂。没有观察到神经性表现。诱发因素包括过量的酒精、铁和雌激素的摄入。肝脏病变的患者有肝细胞癌的危险。血浆和尿液尿卟啉和 7-羧化卟啉原增加。

℞ 治疗

避免促发因素，包括戒酒，忌用雌激素、铁剂和其他加重病情的药物，是一线治疗方法。通过重复放血（每周 1～2 次），直到肝铁减少，可以获得很好的治疗效果。在不能耐受放血或对放血疗法无效的病人，可以用低剂量的氯喹或羟氯奎，（如 125mg 磷酸氯喹，每周两次）。

红细胞性生成性卟啉病

在红细胞生成性卟啉病，来自骨髓红细胞和血浆的卟啉沉积在皮肤并引起皮肤光过敏。皮肤光过敏常在儿童时期开始出现。皮肤表现与其他卟啉病表现不同，水疱变不常见，红肿热痛可以在阳光照射后几分钟内出现，且像血管性水肿，症状与所见的皮肤损害不成比例，慢性皮肤改变可包括苔藓化、皮革样假囊变、唇样沟槽样变和指甲病变。肝功能常正常。但可出现胆结石和肝脏病变。在骨髓、循环红细胞，血浆，胆汁和大便，原卟啉水平是增加的，尿中水平正常。诊断可以通过检出亚铁螯合酶基因突变而确诊。

℞ 治疗

很多病人，口服β胡萝卜素（120～180mg/d）可改善对日光的耐受性。剂量可以调整，以维持血清胡萝卜素水平在10～15μmol/L（600～800μg/dl）之间，消胆胺或活性炭可促进原卟啉的排泄。输注或静脉注射亚铁血红素可能有益。

Wilson病

Wilson病是遗传性铜代谢紊乱性疾病，引起有毒性的铜在肝脏、脑和其他器官的沉积。Wilson病患者的ATP7B基因存在突变。

临床特征 肝脏病变可以表现为肝炎、肝硬化或肝脏的失代偿。在其他病人，神经或精神紊乱是首要的临床体征，总是伴有Kayser-Fleischer环（铜在角膜沉积），存在肌张力低，共济失调或震颤，发音困难和吞咽困难常见，也可存在自主神经紊乱。显微镜下血尿常见。在约15%的病人，首要表现可以是原发或继发性闭经，或反复自发性流产。

诊断 血清铜蓝蛋白常低，尿铜水平高。诊断的金标准是肝脏活检组织中铜水平升高。

℞ 治疗

没有失代偿的肝炎或肝硬化应该用锌治疗（50mg PO tid）。虽然对于严重肝脏失代偿者应该考虑肝移植，对于肝脏失代偿的病人，建议服用三亚基四胺，（500mg PO bid）加锌（至少间隔1小时分口服）。在起初的神经治疗中，建议服用三亚基四胺和锌8周，随后只用锌治疗。将来，四硫钼酸盐能可能成为治疗的一种选择。青霉胺不再是一线治疗药物，锌治疗不要求检测毒性。可以随访24小时尿铜，以评估

对治疗的反应。三亚基四胺可导致骨髓抑制和蛋白尿，必须监测游离血清铜水平（按照铜蓝蛋白调整总的血清铜水平），以评估治疗反应。抗铜治疗应该终生坚持。

（纪立农 蔡晓凌 陈静 高蕾莉 韩学尧
罗樱樱 周翔海 祝方 译）

第14部分　神经病学

183　神经系统检查

精神状态检查

·基本要求:患者就诊期间,医生应注意其是否有沟通障碍,确认其对近期和远期事件是否有回忆和洞察能力。

精神状态检查的目的是评价注意力、定向力、记忆力、洞察力、判断力和把握整体信息的能力。要求患者对列表中某一特定项目重复出现时作出回应,可以检查其注意力;询问星期几,几月几号和地点可以评价患者的定向力;让患者立即重复一串数字,并相隔固定时间(如5分钟,15分钟)后回忆一串物体的名字可以检查其记忆能力;根据患者提供有关他或她疾病或者个人生活事件切实年份历史的能力可以评价其远期记忆力:患者的知识面可以通过回忆重要历史事件或重要当前时事的日期来评估。语言能力的评价应包括自发讲演、命名、复述、阅读、写作和理解能力。其他检查也同样重要,包括:画画和复写能力,计算力,解释格言和逻辑问题的能力,分辨左右的能力,对身体各部命名和辨认的能力。

一项有效的认知功能标准筛查方法是简易精神状态检查量表(MMSE)(表183-1)。

表183-1　简易精神状态检查量表

	评　分
定向力	
说出:季节/日期/星期几/月份/年份	5分(每项1分)
说出:医院/那一层楼/城市/省份/国家	5分(每项1分)
确认	
说出三个物体的名字并让患者复述	5分(每项物体1分)
注意力和计算力	
从100连续减7(结果为93—86—79—72—65)	5分(每减一次1分)
回忆	
回忆前面所说的三个物体	3分(每项物体1分)

续表

	评 分
语言	
叫出铅笔和手表的名称	2分(每项物体1分)
复述:四十四只石狮子	1分
分三步执行命令(如:拿起这张纸,对折,放在桌上)	3分(每项命令1分)
写下“闭上你的眼睛”,让患者执行此书面命令	1分
让患者写一句话	1分
让患者按样作图(如:相交的五角形)	1分
共计	30分

颅神经检查

基本要求:检查眼底,视野,瞳孔大小和对光反应,眼外肌运动和面部运动。

颅神经Ⅰ

分别闭塞患者一侧鼻孔,嘱其轻轻吸气,正确嗅出有轻微刺激性的气味,如:香皂、牙膏、咖啡或柠檬油。

颅神经Ⅱ

用斯内伦视力表(远视力表)和耶格近视力表(近视力表)检查校正前后的视力。单眼每个四分之一象限的视野可用面对面视野检查法检查,绘出整个视野图,最佳方法是坐在患者对面(相距2～3英尺),让患者轻轻遮住一只眼,另一只眼固定注视检查者的鼻部,用一个小的白色物体(如:棉签)从外周视野缓慢向中心移动,直至患者看见为止。患者的视野应当以检查者的视野作为对照来绘制。若要确认并描述小的视野缺陷,有必要用正式的视野检查法和正面视野计屏检查。应该用眼底镜来检查眼底,颜色、大小、视乳头肿胀和突起程度要有所记录。还要检查视网膜血管的形态,走行规律,动静脉交界处的狭窄,出血,渗出和动脉瘤。应该检查包括黄斑在内的视网膜,以除外异常色素沉着和其他疾患。

颅神经Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ

描述瞳孔大小、形状;直接和间接对光反射;会聚反射(让患者注视移向眼前的物体)。检查患者是否有上睑下垂,瞬目减慢或眼球退缩。让患者双眼跟随检查者的手指左右水平和垂直运动,使每个眼球充分

内收后再充分外展，检查是否在特定的方位运动不充分，是否有规律的、节律的、不自主的眼球摆动（眼球震颤）。检查快速眼球自主运动（扫视）和眼球追踪运动（如追踪手指）。

颅神经Ⅴ

当患者咬合时，注意感受其咬肌和颞肌张力和收缩情况。要检查患者下颌张开程度，闭合时关节突起情况和抵抗阻力向侧方运动能力。检查患者整个面部的感觉情况，用小的棉花细丝轻触每侧角膜看其反应。

颅神经Ⅶ

注意患者在休息、自发运动和表情联带运动时（如：笑）面部的对称性。检查眉毛上抬，额纹深度，眼部闭合程度，微笑，皱眉的情况；检查鼓气，吹口哨，收唇活动和下颌肌肉的收缩能力。注意观察上半面部和下半面部肌肉肌力有无差别。位于第Ⅶ对颅神经近鼓索端的病变会累及舌前 2/3 味觉，因此有必要用棉签蘸取适当浓度的甜（糖）、咸、酸（柠檬）和苦（奎宁）溶液，涂于伸出舌的侧边来检查味觉。

颅神经Ⅷ

检查患者每侧耳朵对音叉、手表声、远处耳语声的听觉能力。比较骨导和气导（Rinne 试验），将震动的音叉置于患者前额正中，令患者感觉声音来自何方（Weber 试验）。精确的、定量的听力测试需要正规的听力测验方法。要记住检查鼓膜。

颅神经Ⅸ，Ⅹ

当患者发"啊"音时注意检查悬雍垂的对称性，当患者静息时检查悬雍垂和颚弓的位置。也要检查扁桃体、咽后壁和舌区的感觉。以钝物（如压舌板）刺激每侧咽后壁来诱发咽反射并评估其程度。在某些特定情况下，有必要用喉镜来直接检查声带。

颅神经Ⅺ

检查患者耸肩（斜方肌支配）和抵抗阻力向每侧转头（胸锁乳突肌支配）的能力。

颅神经Ⅻ

检查患者舌容积和舌肌肌力。注意是否有萎缩，伸舌是否偏斜，是否有震颤，细小颤动或抽动（肌纤维颤动，肌束震颤）。

运动系统检查

· 基本要求：注意是否有肌萎缩，检查肢体肌张力。通过检查旋前肌的连续变位、腕部力量或手指反射来评估上肢肌力。叩击肱二头肌反射、膝反射和跟腱反射。通过让患者正常走路、用脚尖或脚跟走路来检查下肢肌力。

应该系统检查患者各个关节的主要运动情况来确定肌力（表 183-2）。

表 183-2 支配关节运动的肌肉

	肌肉	神经	神经支配节段	功能
肩部	冈上肌	肩胛上神经	C5,6	上臂外展
	三角肌	腋神经	C5,6	上臂外展
前臂	二头肌	肌皮神经	C5,6	前臂屈曲旋后
	肱桡肌	桡神经	C5,6	上肢非旋位时前臂屈曲
	三头肌	桡神经	C6,7,8	前臂伸展
	桡侧腕伸肌	桡神经	C5,6	手伸直外展(腕部)
	尺侧腕伸肌	骨间神经后支	C7,8	手伸直内收(腕部)
	指伸肌	骨间神经后支	C7,8	掌指关节伸展
	旋后肌	骨间神经后支	C6,7	伸展的前臂旋后
	桡侧腕屈肌	正中神经	C6,7	手屈曲外展(腕部)
	尺侧腕屈肌	尺神经	C7,8,T1	手屈曲内收(腕部)
	旋前圆肌	正中神经	C6,7	前臂旋前
腕部	尺侧腕伸肌	尺神经	C7,8,T1	腕部伸直/内收
	桡侧腕屈肌	正中神经	C6,7	腕部屈曲/外展
手部	蚓状肌	正中神经+尺神经	C8,T1	掌指关节伸直固定时指间关节伸展
	骨间肌	尺神经	C8,T1	手指外展/内收

续表

	肌肉	神经	神经支配节段	功能
	指屈肌	正中神经+骨间神经前支	C7,C8,T1	手指屈曲
拇指	拇对掌肌	正中神经	C8,T1	拇指触及第五手指指根
	拇指伸肌	骨间神经后支	C7,C8	拇指伸展
	拇收肌	正中神经	C8,T1	拇指屈曲
	拇展肌	尺神经	C8,T1	拇指外展
	拇短屈肌	尺神经	C8,T1	拇指屈曲
大腿	髂腰肌	股神经	L1,2,3	大腿屈曲
	臀肌	臀上神经+臀下神经	L4,L5,S1,S2	腿伸直,外展,内旋
	四头肌	股神经	L2,3,4	膝部伸直
	内收肌	闭孔神经	L2,3,4	腿内收
	腘绳肌	坐骨神经	L5,S1,S2	膝部屈曲
足部	腓肠肌	胫神经	S1,S2	足部跖屈
	胫骨前肌	腓深神经	L4,5	足部背屈
	腓肠肌	腓深神经	L5,S1	足外翻
	胫骨后肌	胫神经	L4,5	足内翻
拇趾	拇长伸肌	腓深神经	L5,S1	拇趾背屈

肌力应该用一个重复性良好的量表来记录(如:0=无运动,1=可触及肌肉收缩但无关节运动,2=可见关节运动但不能抵抗重力,3=可以抵抗重力运动但不能抵抗阻力,4=可在某种程度上抵抗阻力运动,5=正常。可以用"+"和"-"对介于各级之间的运动程度加以补充表示)。应当注意患者的运动速度、适时松弛收缩的能力和重复运动后的疲劳程度等各个方面。肌肉容积的减少(即萎缩),连同有无肌纤维束无规律、不自主的收缩(颤搐)、成组肌纤维收缩(肌束震颤),均应有所记录。静息时,有无姿位和自主活动时的任何不自主运动,都不应当漏掉。

反射

常规检查并且有脊髓节段参与其反射弧的重要肌牵张反射包括:肱二头肌反射(C5,6);桡反射(C5,6);肱三头肌反射(C7,8);膝反射(L3,4)和踝反射(S1,2)。常用的分级方法是:0=消失,1=存在,但减弱,2=正常,3=亢进,4=亢进伴阵挛(维持关节伸展状态的反复节律性收缩)。足跖反射应该用如钥匙尖这样的钝头物由足后跟沿足底外缘划向拇趾根部,异常反射(Babinski 征)为拇趾在跖趾关节处外展(背屈),有时合并其他脚趾外展(扇形展开)和踝关节、膝关节、髋关节不同程度的屈曲。正常的足跖反射为拇趾跖屈。在某些特定情况下,作为附加的肌牵张反射,腹壁反射、肛门反射和括约肌反射也很重要。

感觉系统检查

基本要求:询问患者是否能感知轻触觉,是否能感知放于每侧肢体远端的凉物体的温度。以轻触方式检查手部感知两点同时刺激的能力。

检查四肢末梢的针刺觉、触觉、位置觉和震动觉足以满足多数临床需要(图 183-1 和图 183-2)。特殊情况则要求更彻底地检查评估。有脑部疾病的患者可以出现"感觉辨别能力异常",其中包括:感知两点同时刺激的能力,准确定位刺激的能力,辨别邻近类似刺激的能力(两点辨别觉),靠触觉辨别物体的能力(实体觉),重量觉,感知质地的能力,辨别画于患者皮肤表面的字符或数字的能力(图形觉)。

协调和步态

基本要求:检查患者手指和足的快速轮替动作、指鼻运动。观察患者沿直线行走的能力。

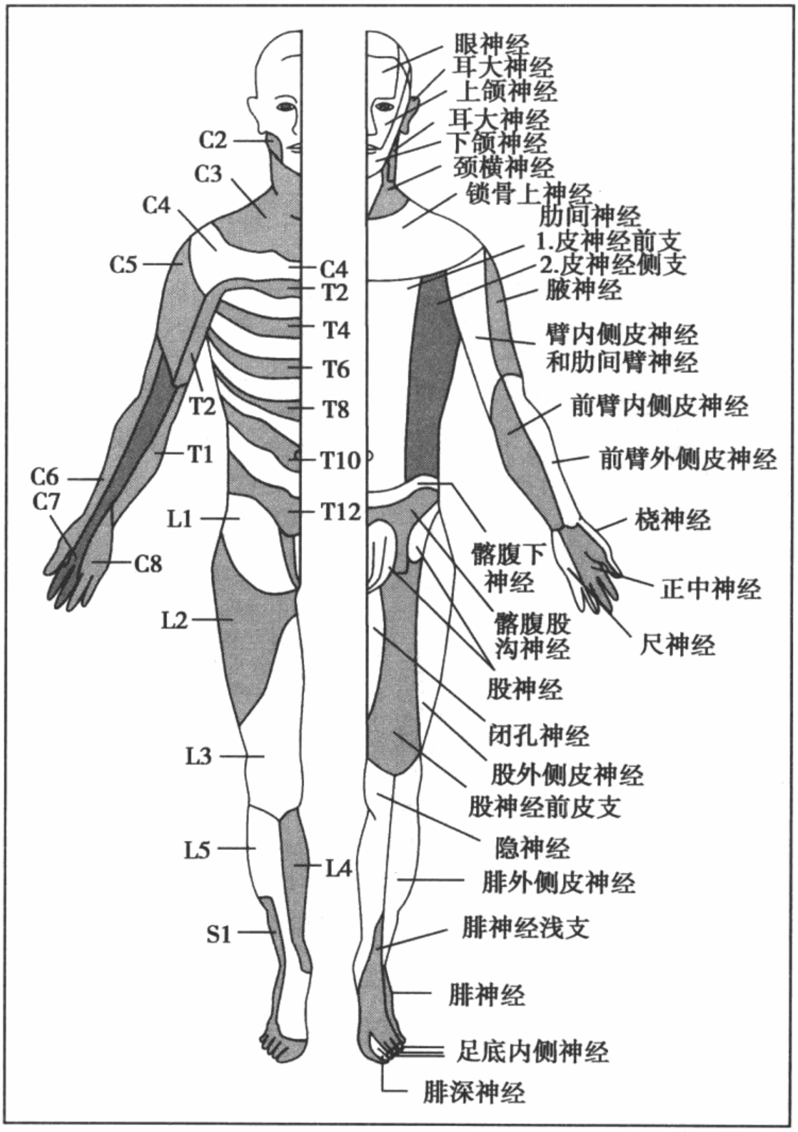


图 183-1 体表节段性神经支配区(左)和每个周围神经支配区分布(右)(前面观)

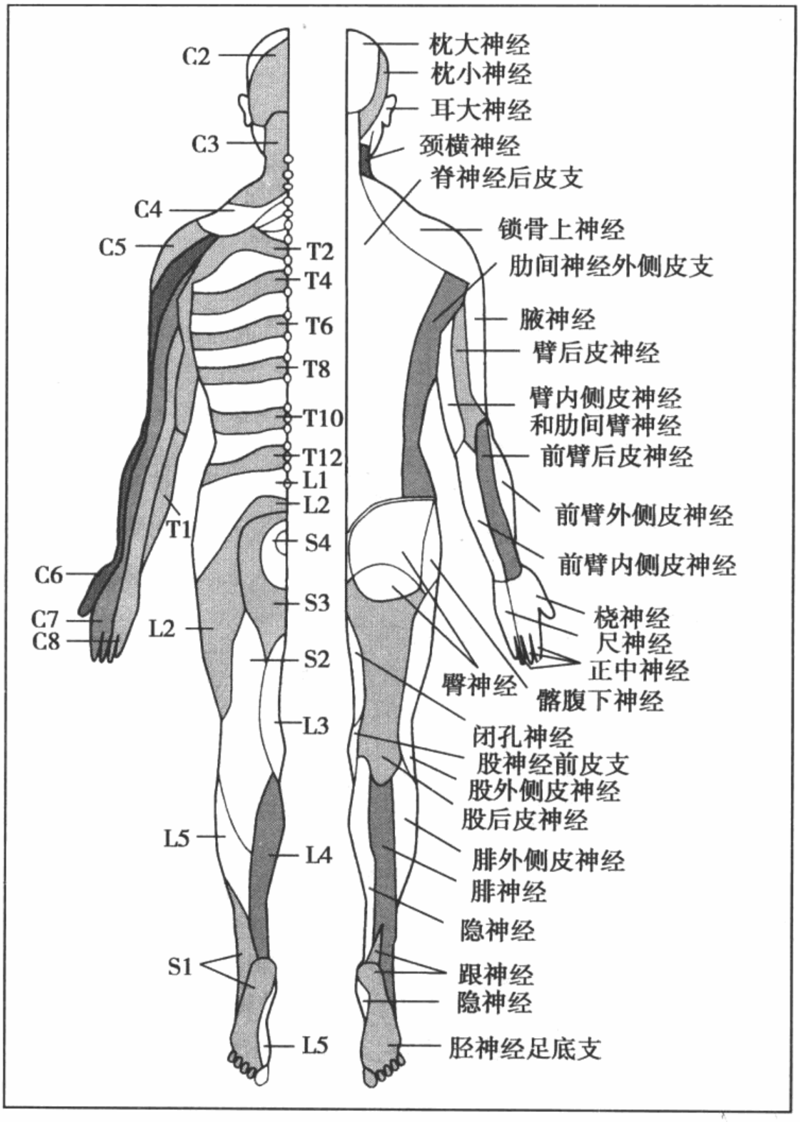


图 183-2 体表节段性神经支配区(左)和每个周围神经支配区分布(右)(后面观)

协调检查包括患者食指由鼻准确地指向检查者伸出的手指的能力(指鼻试验),以及用每侧脚跟自对侧膝部准确沿胫骨下划的能力(跟-膝-胫试验)。其他检查也会有所帮助,如:抓取移动的物体,跟随移动的手指,用食指扣击拇指或用拇指交替扣击其余各手指的能力。患者双足并拢,闭目站立(Romberg 试验),沿直线行走(脚尖对脚跟走)以及转弯的能力都应检查。

(霍阳 高旭光 译)

184 神经影像

对于患有神经系统症状的患者，临床医生正面临着数量日益增加的影像学选择。对于累及中枢神经系统，尤其是脊髓、颅神经和后颅窝结构的病变，磁共振成像(MRI)比电子计算机体层扫描(CT)更敏感。作为检测水分子微观运动减弱的序列，弥散MR是检查急性脑梗死最敏感的技术，并且也能有效地检出脑炎、脑脓肿和朊蛋白病。无论如何，CT成像快，普及广，对于疑诊急性脑卒中、出血，颅内或脊髓外伤患者的初步评估是一项非常实用的选择。对于显示较小的骨性结构，CT较MRI敏感，可用于传导性耳聋、累及颅底和颅顶部病变的初步评估。对于脊髓和椎管病变的诊断，MRI和CT脊髓造影已经基本上取代了普通的脊髓造影。对于需要显示小血管情况以明确诊断和计划采用介入治疗的患者，仍然可以用传统的血管造影方法。日渐增多的介入神经放射技术也在包括血管栓塞术和血管内支架置入术中有所应用。关于神经影像的初步选择原则见表184-1。

表184-1 CT、超声和MRI的应用指南

病情状况	推荐方法
出血	
急性实质性	CT>MR
亚急性/慢性	MRI
蛛网膜下腔出血	CT,CTA,腰穿→脑血管造影
动脉瘤	脑血管造影>CTA,MRA
缺血性脑梗死	
出血性梗死	CT
混合性梗死	MRI>CT
颈动脉或椎动脉夹层	MRI/MRA
椎基底动脉灌注不足	CTA,MRI/MRA
颈动脉狭窄	CTA>多普勒超声,MRA
可疑占位病变	
肿瘤,原发或转移	MRI+增强
感染/脓肿	MRI+增强
有局灶病变的免疫抑制性疾病	MRI+增强

续表

病情状况	推荐方法
血管畸形	MRI+/-增强
白质病变	MRI
脱髓鞘疾病	MRI+/-增强
痴呆	MRI
外伤	
急性外伤	CT(非增强)
剪切伤/慢性出血	MRI
头痛/偏头痛	CT(非增强)/MRI
痫性发作	
首次发作,无局灶神经系统障碍	CT 筛查
部分复杂性发作/难治性癫痫	MRI(包括冠状位 T2W)
颅神经病变	增强 MRI
脑脊膜病变	增强 MRI
脊髓	
下背部疼痛	
无神经系统障碍	发病4周后 MRI 或 CT
有局灶障碍	MRI>CT
椎管狭窄	MRI 或 CT
颈椎病	MRI 或 CT 脊髓造影
感染	MRI+增强,CT
脊髓病	MRI+增强>脊髓造影
动静脉畸形	MRI,脊髓造影/血管造影

注:CT,计算机断层扫描;MRI,磁共振成像;MRA,磁共振血管成像;CTA,计算机断层血管成像;T2W,T2加权像

(霍阳 高旭光 译)

185 痫性发作和癫痫

痫性发作是来自大脑的神经元的异常、过度和高度同步性放电引起的一次阵发性事件。当由于一慢性、基础病因引起的反复痫性发作时即为癫痫。

痫性发作的分类

恰当的痫性发作分类是诊断、治疗乃至预后的基石。部分性(或局灶性)发作起源于大脑皮层的某个局限区域;全面性发作以双侧对称的方式弥散性地累及到整个脑部区域。简单部分性发作意识不受累,可以有运动、感觉、自主神经或精神症状。复杂部分性发作包括意识改变加上自动症(例如:舔唇、咀嚼、无目的行走或其他的复杂运动活动)。

全面性发作可以作为一种原发障碍性疾病而发生,或者由于部分性发作继发性泛化。强直-阵挛发作(大发作)引起突然意识丧失、失去姿势控制、强直性肌肉收缩,引起牙关紧闭和身体强直性伸展(强直期),接着出现节律性肌肉抽动(阵挛期)。在痫性发作期间可发生舌咬伤和尿失禁。典型者需要数分钟甚至数小时意识逐渐恢复。发作后的常见现象是头痛和意识模糊。失神发作(小发作)表现为突然、短暂的意识损害,不伴有姿势失控。每次发作事件很少持续超过 5～10 秒钟,但一日可有很多次发作。小的运动症状常见,而没有复杂的自动症和阵挛活动。其他一些全面性发作的类型包括不典型的失神发作、婴儿痉挛以及强直性、失张力性和肌阵挛性发作。

病因

痫性发作的类型和患者的年龄可为病因学提供重要的线索。表 185-1 列出根据不同年龄划分的痫性发作的原因。

表 185-1 痫性发作的原因

新生儿 (<1 个月)	围出生期乏氧和缺血 颅内出血和外伤 急性中枢神经系统感染 代谢紊乱(低血糖、低钙血症、低镁血症、维生素 B_6 缺乏)
婴儿和儿童 (>1 个月和< 12 岁)	热性发作 遗传障碍性疾病(代谢性,变性性,原发性癫痫综合征) 中枢神经系统感染 发育障碍性疾病 外伤 特发性

续表

青春期 (12～18岁)	外伤 遗传障碍性疾病 感染 脑肿瘤 吸食违禁药物 特发性
青年人 (18～35岁)	外伤 酒精戒断 吸食违禁药物 脑肿瘤 特发性
35岁以上成年人	脑血管病 脑肿瘤 酒精戒断 代谢障碍性疾病(尿毒症,肝衰竭,电解质异常,低血糖) Alzheimer病和中枢神经系统其他变性疾病 特发性

临床评价

仔细询问病史至关重要,因为痫性发作和癫痫的诊断通常是单凭临床依据。鉴别诊断(表185-2)包括晕厥或精神性发作(假性发作)。一般的检查包括查找感染、外伤、毒素、全身性疾病、神经皮肤异常和血管病。许多的药物能够降低痫性发作的阈值(表185-3)。神经系统检查有定位体征提示脑瘤、卒中、外伤和其他局灶性病变。图185-1为成人痫性发作患者评价的流程图。

表185-2 痫性发作的鉴别诊断

晕厥	精神性发作
血管迷走神经性晕厥	过度换气
心律失常	惊恐发作
瓣膜性心脏病	代谢紊乱
心衰	酒精黑视
直立性低血压	震颤性谵妄
精神障碍性疾病	低血糖

续表

低氧	局部抽搐症(tics)
精神活性药物(例如,致幻剂)	非癫痫性肌阵挛
偏头痛	阵发性舞蹈手足徐动
偏头痛伴有的意识模糊	在儿童应特别考虑的疾病
基底型偏头痛	屏气发作(breath-holding spells)
短暂性脑缺血发作(TIA)	伴有反复腹痛和周期性呕吐的偏头痛
基底动脉 TIA	良性阵发性眩晕
睡眠障碍性疾病	呼吸暂停
发作性睡病/猝倒	夜惊
良性睡眠性肌阵挛	梦游
运动障碍性疾病	

表 185-3　能够引起痫性发作的药物和其他物质

抗微生物剂/抗病毒药物	精神药物
β-内酰胺及相关复合剂	抗抑郁药
喹诺酮类	抗精神病药
阿昔洛韦	锂剂
异烟肼	放射照相对比剂
更昔洛韦	茶碱
麻醉剂和止痛剂	镇静-催眠药物戒断
度冷丁	酒精
曲马多	巴比妥类
局麻药	苯二氮䓬类
1B 类药物	药物滥用
免疫调节药物	安非他明
环孢素	可卡因
OKT3	苯环己哌啶
他克莫司(FK-506)	利他林
干扰素	氟马西尼[a]

[a] 见于苯二氮䓬依赖的患者

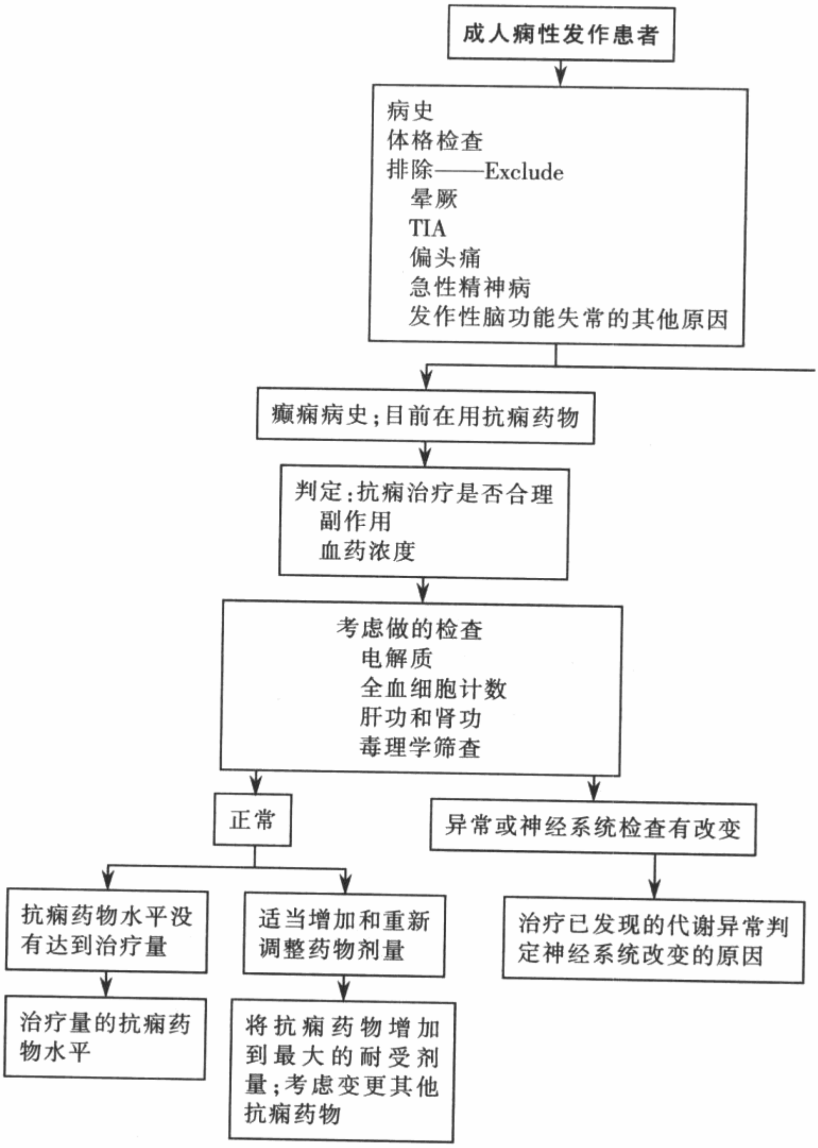
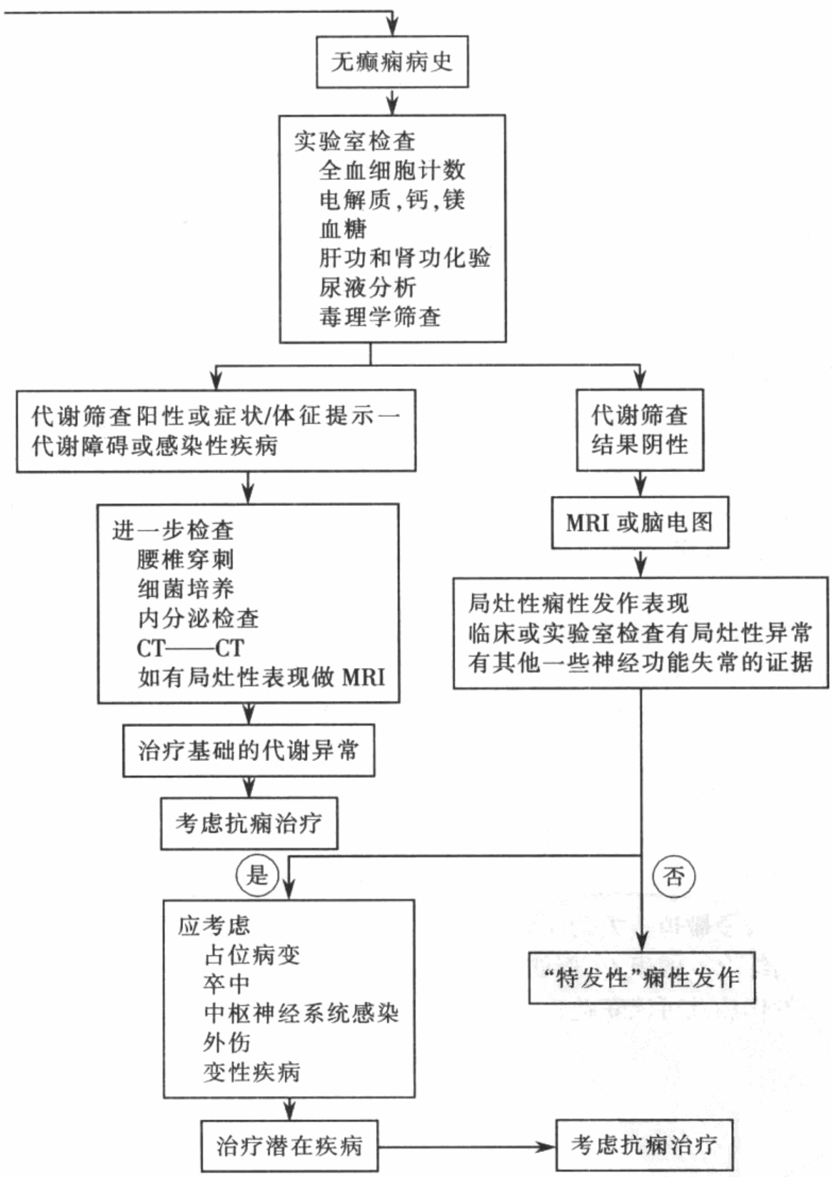


图 185-1 成人痫性发作患者的评价


无癫痫病史
实验室检查
全血细胞计数
电解质，钙，镁
血糖
肝功和肾功化验
尿液分析
毒理学筛查
代谢筛查阳性或症状/体征提示一代谢障碍或感染性疾病
代谢筛查结果阴性
进一步检查
腰椎穿刺
细菌培养
内分泌检查
CT——CT
如有局灶性表现做 MRI
MRI 或脑电图
局灶性痫性发作表现
临床或实验室检查有局灶性异常
有其他一些神经功能失常的证据
治疗基础的代谢异常
考虑抗痫治疗
是
否
应考虑
占位病变
卒中
中枢神经系统感染
外伤
变性疾病
"特发性"痫性发作
治疗潜在疾病
考虑抗痫治疗

脑电图

所有的患者都应当做EEG检查，通过安放在头皮的电极记录以检测大脑的电活动。在临床明显的发作事件期间，EEG存在着痫性发作活动，诸如异常、反复、具有突发突止的节律活动，可以确定诊断。但是，EEG上缺乏痫样放电活动不能够排除痫性发作性疾病。在全面性强直-阵挛发作期间，EEG总是不正常。为捕捉到EEG异常，可能需要做长时间的连续监测。在发作间期EEG能够显示异常的放电，不但支持癫痫的诊断，而且对痫性发作性疾病的分类和决定预后都是十分有用的。

脑成像

所有的无法解释的、新发的痫性发作患者都应当行脑成像（CT或MRI）检查，以查找基础性结构异常。一些较新的MRI方法，例如液体衰减翻转恢复序列（FLAIR）能够增加检测皮层结构异常的敏感性，包括伴有颞叶近心部硬化的海马萎缩和神经元迁移异常。

Rx 治疗

紧急发病时，应将患者摆放为半俯卧位姿势，头转向一侧以免误吸。不要向患者紧闭的牙关中间用力塞压舌板和其他物品。应通过面罩给氧。应立即纠正可逆性代谢障碍性疾病（例如，低血糖，低钠血症，低钙血症，药物或酒精戒断）。癫痫持续状态的治疗已在第22章讨论过。

长期治疗包括治疗基础疾病、避免触发因素、抗痫药物预防治疗或外科治疗，应重视各种各样的心理与社会问题。抗痫药物的选择取决于许多不同的因素，包括痫性发作类型、药物作用时间和可能的副作用（表185-4和表185-5）。治疗的目标是采用一种药物（单药疗法）完全中止痫性发作，并且不伴有副作用。如果无效，应将药物增加到最大耐受剂量，主要应根据临床药效而不是血药浓度。如果不成功，应考虑加用第二种药物，当症状得到控制时，可将第一种药物缓慢撤掉。大约1/3的患者需要两种以上的多药治疗。一些癫痫综合征的患者（例如颞叶癫痫）常常为内科难治性，外科切除痫性发作病灶可能获益。

表 185-4 一线抗痫药物

药物名称	商品名	主要用途	常规剂量和用药间隔	半衰期	血药有效浓度	副作用		药物相互作用
						神经系统	全身	
苯妥因（二苯基海因）	大仑丁	强直-阵挛（大发作） 局灶起病	300～400mg/d，（成人 3～6mg/kg，儿童 4～8mg/kg）qd～bid	24h（变异较大，剂量-依赖）	10～20μg/ml	头晕，复视，共济失调，动作失调，意识模糊	牙龈增生，淋巴结病多毛，骨软化，面部粗化，皮疹	异烟肼、磺胺类、氟西丁能增加药物浓度 酶诱导药物[a]能增加药物浓度，改变叶酸代谢
卡马西平	得理多（Carbatrol）	强直-阵挛 局灶起病	600～1800mg/d，（儿童 15～35mg/kg）bid～qid	10～17h	6～12μg/ml	共济失调，头晕，复视，眩晕	再生障碍性贫血，白细胞减少，胃肠道刺激，肝脏毒性，低钠血症	酶诱导药物[a]能减少药物浓度；红霉素、右丙氧酚、异烟肼、西米替丁、氟西丁能增加药物浓度
丙戊酸	德巴金（Depakote）	强直-阵挛 失神发作 不典型失神发作 肌阵挛— 局灶起病	750～2000mg/d，（20～60mg/kg）bid～qid	15h	50～150μg/ml	共济失调，镇静，震颤	肝脏毒性，血小板减少，胃肠道刺激，体重增加，短暂脱发，高氨血症	酶诱导药物[a]能减少药物浓度

续表

药物名称	商品名	主要用途	常规剂量和用药间隔	半衰期	血药有效浓度	副作用		
						神经系统	全身	药物相互作用
拉莫三嗪	Lamictal	局灶起病 强直-阵挛 不典型失神发作 肌阵挛 Lennox-Gastaut 综合征	150～500mg/d，bid	25h 14h(与酶诱导剂合用) 59h(与丙戊酸合用)	未能确定	头晕，复视，镇静，头痛，共济失调	皮疹，Stevens-Johnson 综合征	酶诱导药物[a]能减少药物浓度；丙戊酸能增加药物浓度
乙琥胺	Zarontin	失神发作（小发作）	750～1250mg/d（20～40mg/kg）qd～bid	60h，成人 30h，儿童	40～100μg/ml	共济失调，嗜睡，头痛	胃肠道刺激，皮疹，骨髓抑制	

[a] 苯妥因，卡马西平，苯巴比妥

表 185-5　抗痫药物的选择

	原发性全面强直-阵挛	部分性发作[a]	失神发作	非典型失神发作肌阵挛性，失张力性发作
一线药物	丙戊酸，拉莫三嗪	卡马西平，苯妥因，拉莫三嗪，丙戊酸	丙戊酸，乙琥胺	丙戊酸
替换药物	苯妥因，卡马西平，托吡酯[b]，佐尼沙胺[b]，非氨酯，扑米酮，苯巴比妥	托吡酯[b]，左乙拉西坦托吡酯[b]，噻加宾[b]，佐尼沙胺[b]，加巴贲丁[b]，扑米酮，苯巴比妥	拉莫三嗪，氯硝西泮	拉莫三嗪，托吡酯[b]，氯硝西泮，非氨酯

[a] 包括简单部分性、复杂部分性和继发性全面性发作

[b] 作为辅助治疗

（高旭光　译）

186　中枢神经系统肿瘤

诊断思路

临床表现　脑部肿瘤可以表现为(1)进行性局灶性神经功能缺失；(2)痫性发作；(3)非局灶性神经功能障碍(头痛、痴呆、人格改变、步态障碍)。后者多由于高颅压、脑积水或弥散的肿瘤扩散所致。视乳头水肿、眼球侧视损害、卧位时头痛加重均可提示颅内压升高。卒中样起病可能反映了瘤内出血。如果脑肿瘤生长在临床的静区(例如前额叶)或缓慢生长时，可能在出现症状时已经很大；间脑、额叶或颞叶的肿瘤可以表现为精神障碍性。全身性症状(乏力、食欲不振、体重减轻、发热)提示肿瘤转移，而不是原发性脑肿瘤。

评价　不像转移瘤那样，原发性脑肿瘤多无恶性肿瘤的血清学特征，如红血球沉降率增快或肿瘤特异性抗原。神经影像学(CT 或 MRI)可显示占位效应(肿瘤容积和周围水肿)及增强效应(血脑屏障破坏)。脑脊液检查仅限于可能的脑膜炎或脑膜转移的诊断，但在有占位效应或脑积水存在时可引起脑疝。

治疗

对症治疗 糖皮质激素(地塞米松 12～20mg/d,分次给予)可暂时减轻脑水肿;对侵及到皮层或海马区域的肿瘤,可预防性给予抗惊厥药物(苯妥英、卡马西平或丙戊酸)。卧床寡动的患者,给予小剂量肝素皮下注射。

原发性颅内肿瘤

星形细胞瘤 是最常见的原发性颅内肿瘤。目前仅知的危险因素是离子辐射和一些不常见的遗传综合征(神经纤维瘤病,结节性硬化)。如果患者的年龄超过 65 岁、基础功能状态较差、肿瘤分级高度恶化者,其预后不佳,治疗困难;沿白质通路浸润的肿瘤,很难做到全部切除。影像学检查不能显示肿瘤的全部范围。外科手术用于组织诊断及控制占位效应。平均生存期从低度恶性者的 93 个月至高度恶性者的 12 个月不等。放疗(RT)延长生存期,改善生活质量。亚硝基脲类系统化疗效果有限(marginally effective),通常作为高度恶性胶质瘤放疗的辅助治疗。立体定向放射外科治疗(单一剂量、高聚集辐射——伽马刀)的作用不明确;对于直径小于 4cm 的肿瘤多有效。间质近距离放疗(立体定向植入放射活性珠)用于肿瘤复发的姑息治疗;可能伴有正常脑组织的坏死。对于低度恶性的星形细胞瘤,理想的治疗尚不确定;多数采用的方法,通常是单纯病灶切除或辅加放疗。

少突胶质细胞瘤(Oligodendrogliomas) 位于幕上;混合有星形细胞和少突胶质细胞。随着少突胶质成分的增多,长期存活也增加:5 年生存率大于 50%。通常可能做到外科全部切除;当 1 号染色体短臂和 19 号染色体长臂存在缺失时,化疗效果好。

室管膜瘤 起源于室管膜细胞;高度恶性细胞。成人多位于脊髓中央管。若组织学上有侵袭性(不典型细胞,频繁有丝分裂的形态),必然会复发。如果有可能做到全部切除肿瘤,5 年的无病生存率超过 80%;如果不能全部切除肿瘤,术后应进行放疗。

生殖细胞瘤 肿瘤位于脑部的中线结构;10～20 岁起病。神经影像学——均一性的、增强性占位病变。手术完全切除可以使 5 年生存率超过 85%。对放疗及化疗均敏感。

原发性神经外胚层肿瘤(PNET) 半数生长在后颅凹;高度恶性细胞;起源于神经前体细胞(neural precursor cells)。可行外科手术治疗、化疗及放疗。

原发性中枢神经系统淋巴瘤 B 细胞恶性肿瘤;大多数发生在免疫抑制的患者(器官移植,AIDS)。可以表现为一单个的占位病变(有

免疫力的患者)或者多发性占位病变或脑膜病(免疫抑制的患者)。有必要给患者进行裂隙灯检查,以排除眼球受累。总体上预后不良。糖皮质激素治疗可有短暂的显著效果。在有免疫力的患者,放疗、化疗(氨甲蝶呤和阿糖胞苷)可能增加生存时间大于 18 个月;AIDS 相关病例的生存时间小于 3 个月。

脑膜瘤 偏离中轴的、附着在硬脑膜的肿物;致密的、均匀的增强病灶有助于诊断。良性脑膜瘤可采取外科全部切除,达到治愈。次全切除术加局部放疗可使复发率减少至 10%以下。体积小,无症状的脑膜瘤可以不手术直接放疗。侵袭性脑膜瘤极少见,可以采用手术切除加放疗。

施万细胞瘤 前庭施万细胞瘤表现为逐渐进展性的、难以解释的一侧听力丧失。MRI 显示在桥小脑角处致密的、均一性的强化肿瘤病灶。外科手术切除可能保留听力。

神经系统的转移瘤

经血性传播最为常见。颅骨转移极少侵袭到中枢神经系统;可能压迫邻近的脑组织、颅神经,或者阻塞颅内的静脉窦。常见的转移至颅内的原发性肿瘤列在表 186-1 中。MRI 及钆增强可以清楚显示脑转移瘤的界限,三倍剂量对比剂(triple-dose contrast)对检测最为敏感;环形增强为非特异性表现。鉴别诊断包括脑脓肿、放射性坏死、弓形体虫病、脱髓鞘性病变、原发性脑肿瘤,中枢神经系统淋巴瘤、卒中、出血及外伤。脑脊液细胞学检查不必要——脑实质内的肿瘤很少有细胞会脱落到脑脊液中。1/3 的表现为脑转移瘤的患者原发病灶不明(最终确诊为小细胞肺癌及黑色素瘤最为常见);确定的原发性肿瘤不超过 30%。要筛查隐性肿瘤:检查皮肤和甲状腺;血癌胚抗原(CEA)及肝功检测,做胸部、腹部及骨盆 CT。若以上检查为阴性结果,进一步影像学检查也不会有帮助。有必要行原发性肿瘤或者容易取到部位的脑转移瘤组织活检,用于治疗计划。多采用姑息治疗——糖皮质激素、抗惊厥药物或者放疗,可以改善生活质量。由于整个大脑很可能有多发的微观

表 186-1 神经系统转移瘤的原发肿瘤来源

原发肿瘤部位	脑转移,%	软脑膜转移,%	脊髓压迫,%
肺脏	40	24	18
乳腺	19	41	24
黑素瘤	10	12	4
胃肠道	7	13	6
生殖泌尿道	7		18
其他	17	10	30

肿瘤沉积，故应给予全脑放疗。如果发现单个的转移瘤，可以选择外科切除，后接全脑放疗。个别的病例，系统性化疗可能出现明显的效果。

软脑膜转移瘤 表现为头痛、脑病、颅神经或多发性神经根的症状。通过脑脊液细胞学、MRI（结节性脑膜肿瘤沉积或弥散性脑膜强化）或者脑膜活检可以做出诊断。脑脊液通路受阻可伴有脑积水的表现。积极治疗（鞘内注射氨甲蝶呤，局部外光束放疗）在20%患者可以维持（约6个月）。

转移瘤至脊髓压迫症（见196章） 椎体转移瘤后方扩散进入硬膜外腔压迫脊髓。最常见于肺癌、乳腺癌或原发性前列腺癌。背痛（>90%）首先出现，进而出现肢体无力、感觉平面或者尿便失禁。急诊治疗：早期识别即将发生的脊髓压迫症至关重要，以避免毁损性后遗症。诊断有赖于脊髓MRI。手术或放疗前给予糖皮质激素可能延缓病情进展。

放疗的并发症

中枢神经系统放疗后有三种损伤形式：

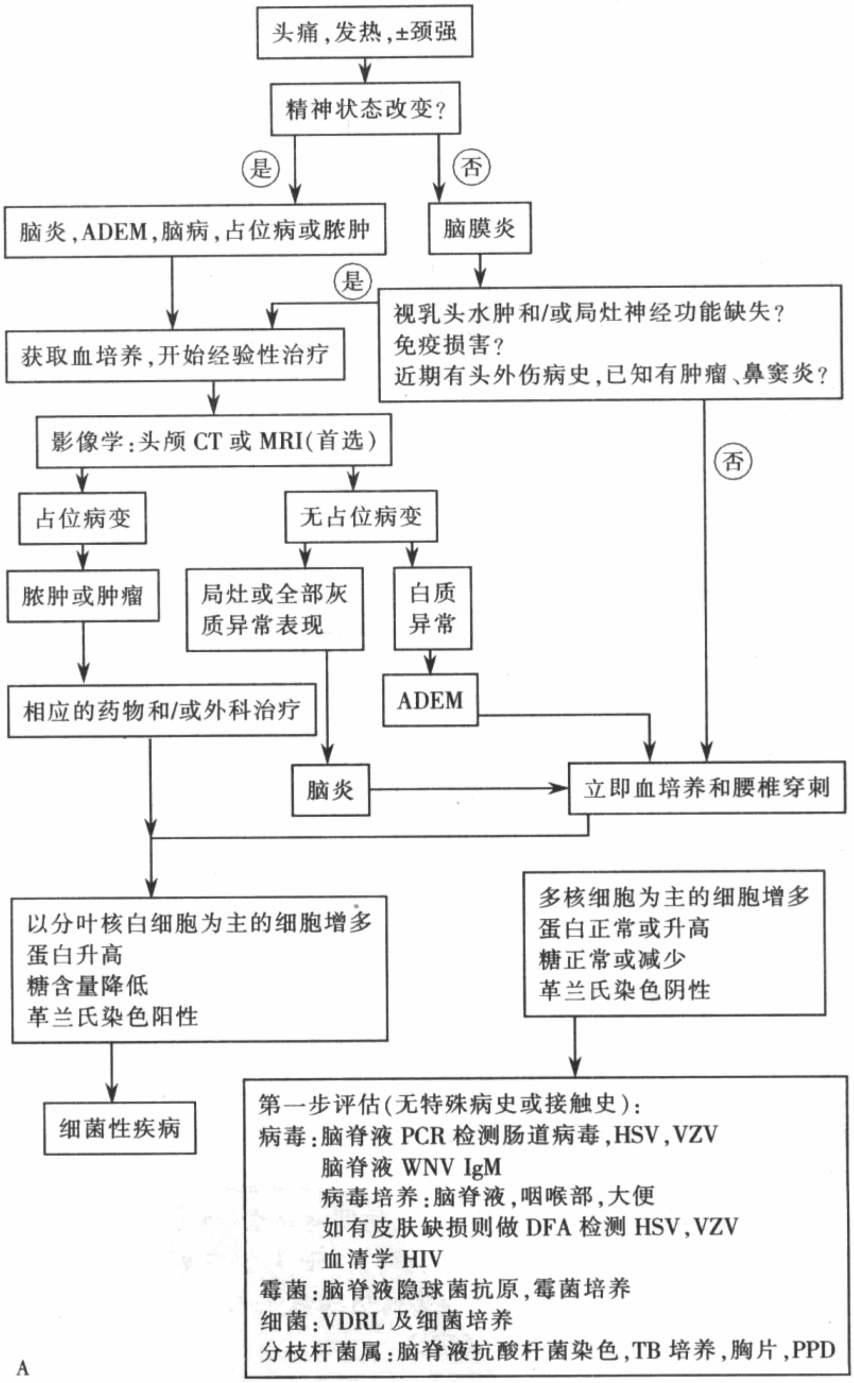
1. 急性损伤——在放疗过程中或放疗后立即出现头痛、嗜睡、神经系统功能缺失加重。有自限性，糖皮质激素治疗有效。
2. 早期迟发性损伤——包括（儿童）嗜睡，Lhermitte征；在放疗后4个月内出现。MRI显示T2高信号。亦为自限性，糖皮质激素治疗有效。
3. 晚期迟发性损伤——痴呆或其他进行性神经功能缺失；典型者发生于放疗后1年以上。MRI显示白质的异常信号；放射性坏死造成肿块周围的环形强化。正电子发射断层扫描（PET）可将迟发性坏死和肿瘤复发鉴别开来。进展性放疗最好采用姑息治疗加上外科手术切除。放疗的迟发效应造成的下丘脑或垂体腺损伤，可能会导致内分泌功能障碍。

187 急性脑膜炎及脑炎

神经系统的急性感染包括细菌性脑膜炎、病毒性脑膜炎、脑炎、诸如脑脓肿及硬膜下脓肿的局灶性感染以及感染性血栓性静脉炎。主要目标：要紧急区分以上各种情况、确定病因并且启动合理的抗生素治疗。

诊断思路

见图187-1A。首先要确认感染主要是累及到蛛网膜下腔（脑膜炎）还是脑组织（即脑炎）。颈强是脑膜受到刺激的特异性病理征象，表现为当颈部被动屈曲时有抵抗感。处理原则：(1)只要考虑到细菌性脑膜炎时，凭经验开始治疗。(2)存在脑外伤、免疫力低下、已知有恶性肿瘤或者出现局灶神经系统定位体征（包括视乳头水肿或昏呆/昏迷）的


头痛,发热,±颈强
精神状态改变?
是
否
脑炎,ADEM,脑病,占位病或脓肿
脑膜炎
是
视乳头水肿和/或局灶神经功能缺失?
免疫损害?
近期有头外伤病史,已知有肿瘤、鼻窦炎?
获取血培养,开始经验性治疗
影像学:头颅 CT 或 MRI(首选)
否
占位病变
无占位病变
脓肿或肿瘤
局灶或全部灰质异常表现
白质异常
ADEM
相应的药物和/或外科治疗
脑炎
立即血培养和腰椎穿刺
以分叶核白细胞为主的细胞增多
蛋白升高
糖含量降低
革兰氏染色阳性
多核细胞为主的细胞增多
蛋白正常或升高
糖正常或减少
革兰氏染色阴性
细菌性疾病
第一步评估(无特殊病史或接触史):
病毒:脑脊液 PCR 检测肠道病毒,HSV,VZV
脑脊液 WNV IgM
病毒培养:脑脊液,咽喉部,大便
如有皮肤缺损则做 DFA 检测 HSV,VZV
血清学 HIV
霉菌:脑脊液隐球菌抗原,霉菌培养
细菌:VDRL 及细菌培养
分枝杆菌属:脑脊液抗酸杆菌染色,TB 培养,胸片,PPD

A

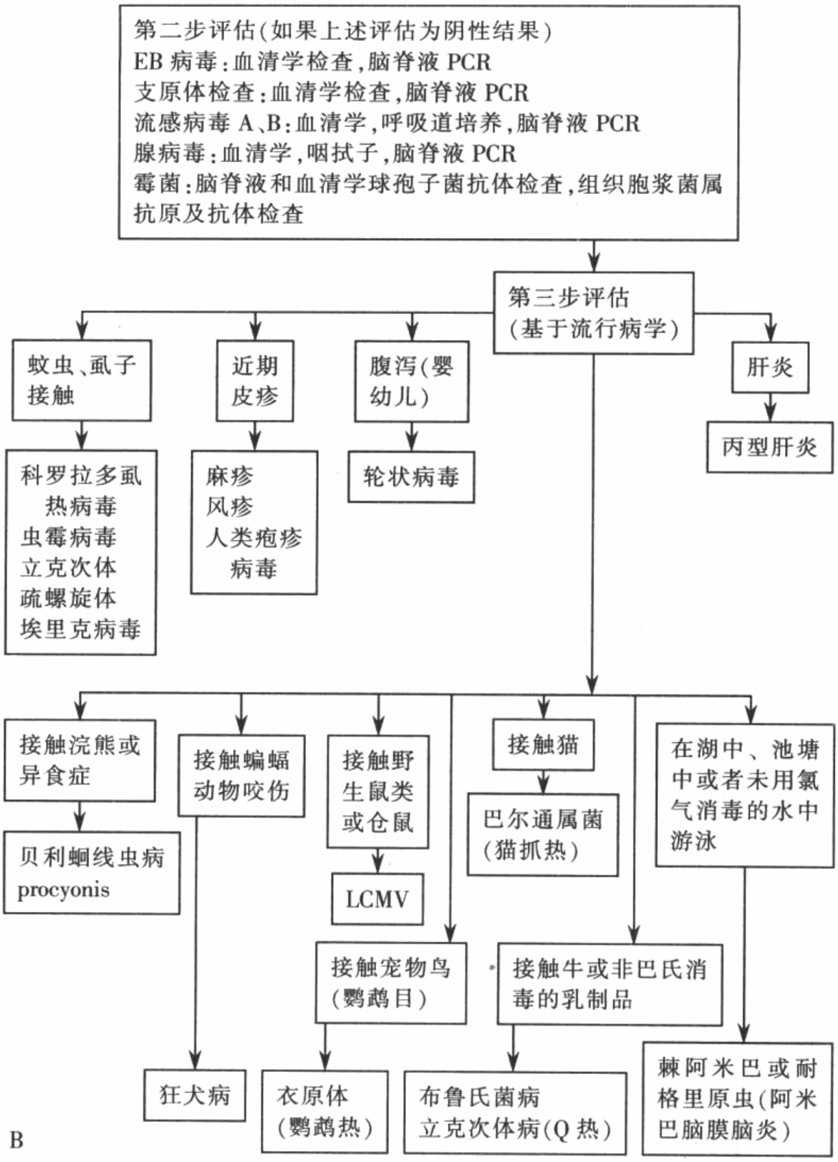


图187-1 可疑中枢神经系统感染患者的处理原则。ADEM,急性播散性脑脊髓炎;PMNs,多形核白细胞;MNCs,单核细胞;HSV,单纯疱疹病毒;VZV,水痘-带状疱疹病毒;WNV,西尼罗河病毒;DFA,直接荧光抗体试验;Ag,抗原;VDRL,性病研究所试验;AFB,抗酸杆菌;TB,结核病;PPD,纯蛋白衍生物;CTFV,科罗拉多蜱热病毒;HHV,人类疱疹病毒;LCMV,淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒

患者,在做腰椎穿刺之前,都应当进行脑部影像学检查。如果怀疑是细菌性脑膜炎,在影像学检查和腰椎穿刺之前,应当凭经验先行治疗。

(3)病毒性(无菌性)脑膜炎患者,只有极少数者发生昏呆/昏迷、痫性发作或者局灶性神经功能缺失;伴有这些症状的患者,应当住院并凭经验针对细菌性或病毒性脑膜脑炎进行治疗。(4)意识水平正常、有免疫力的患者,此前没用过抗生素治疗,脑脊液检查符合病毒性脑膜炎者(淋巴细胞增多,糖含量正常)通常可在门诊接受治疗。怀疑病毒性脑膜炎的患者在 48 小时内无改善者,应当立即对患者进行重新评价。

急性细菌性脑膜炎

免疫功能正常的成人,涉及到的最常见的病原体包括肺炎链球菌(“肺炎球菌属”)和脑膜炎奈瑟氏菌属(“脑膜炎双球菌”)。肺炎链球菌脑膜炎的促发因素包括感染(中耳炎、鼻窦炎、肺炎、心内膜炎)、脾缺如、镰状细胞病、低丙球蛋白血症、多发性骨髓瘤、酒精中毒、肝硬化及伴有脑脊液漏的脑外伤。补体成分缺陷的患者,包括裂解素,对脑膜炎球菌感染高度易感,也可能发生流行。对孕妇、年龄大于 60 岁、酒精中毒及各种年龄免疫损害的患者,首先要考虑单核细胞增多性李司忒菌属感染这一重要致病因素。在一些伴有慢性内科疾病的个体,革兰阴性的大肠杆菌及 B 型链球菌是脑膜炎患者日益增多的常见病因。金黄色葡萄球菌及凝固酶阴性葡萄球菌,是侵袭性神经外科操作后感染的重要原因。

临床表现　临床上多表现为急性爆发性起病,在数小时内迅速进展,或者亚急性感染,经过数天进展、恶化。脑膜炎的典型临床三联征为发热、头痛及颈强(“颈部发硬”),超过 90%的病例至少有其中之一症状。75%以上的患者有精神状态改变,从嗜睡至昏迷变化不等。恶心、呕吐及畏光也是常见症状。20%~40%的患者有痫性发作,高颅压是反应迟钝和昏迷的主要原因。脑膜炎球菌血症的皮疹开始表现为与病毒性皮疹相似的弥散性斑丘疹,但很快在躯干、下肢、粘膜及结膜出现淤点,偶尔见于手掌和脚掌。

实验室检查所见　脑脊液改变见表 187-1 所示。超过 80%患者的脑脊液细菌培养阳性,60%以上的患者革兰染色可发现病原体。胶乳凝集反应(LA)试验用于检测脑脊液中的肺炎链球菌、奈瑟氏脑膜炎双球菌、流感嗜血杆菌 b 型,B 组链球菌及大肠埃希氏菌 K_1 株的细菌抗原,对快速诊断非常有帮助,尤其是患者此前使用过抗生素治疗,脑脊液革兰染色及细菌培养均为阴性时。鲎属阿米巴样细胞溶菌产物方法(Limulus amebocyte lysate assay)能快速检测脑脊液中革兰阴性细菌的内毒素,因此在革兰阴性细菌性脑膜炎的诊断方面有用;但可能发生假阳性。若出现淤点等皮肤病变,应进行活检。应当总是要获得血培养检验结果。

表 187-1 细菌性脑膜炎的脑脊液(CSF)异常

压力	>180mmH_2O
白细胞	10个/μl～10 000个/μl;中性粒细胞为主
红细胞	无穿刺损伤时,无红细胞
糖	<2.2mmol/L(<40mg/dl)
脑脊液/血清糖	<0.4
蛋白	>0.45g/L(>45mg/dl)
革兰染色	阳性率>60%
培养	阳性率>80%
胶乳凝集试验	在肺炎双球菌、脑膜炎双球菌、流感病毒b型、大肠杆菌、B型链球菌感染的脑膜炎患者,可能呈阳性
鲎属溶菌产物	在革兰阴性脑膜炎患者呈阳性
细菌DNA PCR	研究性试验

鉴别诊断 包括病毒性脑膜脑炎,尤其是单纯疱疹病毒性脑炎(见下述内容);诸如洛矶山斑疹热(皮肤病变的免疫荧光染色)等立克次体病;包括硬膜下脓肿及脑脓肿(见下述内容)在内的中枢神经系统局部化脓性感染;蛛网膜下腔出血(第19章);脱髓鞘疾病,如急性播散性脑脊髓膜炎(第189章)。

Rx 治疗

推荐的经验性治疗,总结于表187-2中。治疗措施基于脑脊液培养结果而调整(表187-3)。总的来说,脑膜炎双球菌感染疗程应在7d,肺炎双球菌性感染14d,革兰阴性菌感染的脑膜炎21d,单核细胞增多性李司忒菌属感染至少要21d。

表 187-2 细菌性脑膜炎和局灶性中枢神经系统感染的经验性抗生素治疗[a]

适应证	抗生素
早产～小于1个月的婴儿	氨苄西林+头孢噻肟
1～3个月的幼儿	氨苄西林+头孢噻肟或头孢曲松
具有免疫力者(大于3个月儿童及小于55岁的成人)	头孢噻肟或头孢曲松+万古霉素
大于55岁或酗酒者或患其他疾病身体虚弱者	氨苄西林+头孢噻肟或头孢曲松+万古霉素

续表

适　应　证	抗　生　素
院内获得性脑膜炎，外伤后或神经外科手术后脑膜炎，中性粒细胞减少的患者，或细胞介导性免疫损害的患者	氨苄西林＋头孢他定＋万古霉素

抗生素制剂	每日总量和用药间隔	
	儿童(大于 1 个月)	成人
氨苄西林	200mg/(kg・d)，q4h	12g/d，q4h
头孢吡肟	150mg/(kg・d)，q8h	6g/d，q8h
头孢噻肟	200mg/(kg・d)，q6h	12g/d，q4h
头孢曲松	100mg/(kg・d)，q12h	4g/d，q12h
头孢他啶	150mg/(kg・d)，q8h	6g/d，q8h
庆大霉素	7.5mg/(kg・d)，q8h[b]	7.5mg/(kg・d)，q8h
美罗培南	120mg/(kg・d)，q8h	3g/d，q8h
甲硝唑	30mg/(kg・d)，q6h	1500～2000mg/d，q6h
萘夫西林	100～200mg/(kg・d)，q6h	9～12g/d，q4h
青霉素 G	400 000U/(kg・d)，q4h	20～24 百万 U/d，q4h
万古霉素	60mg/(kg・d)，q6h	2g/d，q12h[b]

[a] 所有的抗生素均为静脉给药；推荐的使用剂量，为肝肾功能正常的情况下

[b] 剂量应根据血清峰值及谷值水平进行调整：庆大霉素治疗水平：峰值：5～8μg/ml；谷值：＜2μg/ml；万古霉素治疗水平：峰值：25～40μg/ml；谷值：5～15μg/ml

表 187-3　中枢神经系统细菌感染基于病原体作出的抗生素治疗选择[a]

病　原　体	抗　生　素
奈瑟菌属脑脊膜炎	
青霉素敏感	青霉素 G 或氨苄西林
青霉素耐药	头孢噻肟或头孢曲松
肺炎链球菌	
青霉素敏感	青霉素 G
青霉素中度敏感	头孢曲松或头孢噻肟
青霉素耐药	(头孢曲松或头孢噻肟)＋万古霉素
革兰阴性杆菌(除假单胞菌)	头孢曲松或头孢噻肟

续表

病原体	抗生素
铜绿假单胞菌	头孢他定
葡萄球菌	
甲氧西林敏感	奈夫西林
甲氧西林耐药	万古霉素
李斯特产单核细胞菌	氨苄西林+庆大霉素
流感嗜血杆菌	头孢曲松或头孢噻肟
无乳链球菌	青霉素或氨苄西林
脆弱类杆菌	甲硝唑
梭形杆菌属	甲硝唑

[a] 剂量见表 187-2

地塞米松(10mg 静注)辅助治疗，在给予首剂抗生素前 15～20min 给药，每 6h 一次，连续 4d，能改善细菌性脑膜炎的预后。由于地塞米松可减少万古霉素渗入到脑脊液的能力，故在首选万古霉素作为抗生素时，应当仔细权衡其可能的效益。

脑膜炎双球菌性脑炎时，所有密切接触者均应接受利福平预防性治疗，[成人 600mg(大于 1 岁的儿童 10mg/kg)]每 12h 一次，连用 2d；孕妇不推荐使用利福平。另一种治疗方法是，成人可以使用环丙沙星，单次剂量为 750mg，阿奇霉素单次剂量为 500mg，或者一次肌肉注射头孢三嗪 250mg。

预后 25％的存活者发生轻度或严重的后遗症；不同的病原体感染其预后各异。最常见的后遗症包括智能减退、记忆力损害、痫性发作、听力丧失、头晕及步态障碍。

病毒性脑膜炎

表现为发热、头痛和脑膜刺激征，伴有脑脊液的淋巴细胞增多。发热可伴随着周身不适、肌肉疼痛、食欲不振、恶心和呕吐、腹痛和/或腹泻。可能出现轻度的嗜睡或昏昏欲睡；然而，如果意识障碍加深，应当立即考虑变更诊断。

病因 肠道病毒占无菌性脑膜炎病例的 75％～90％(表 187-4)。属于肠道病毒属的病毒包括柯萨奇病毒、埃可病毒、脊髓灰质炎病毒和人类肠病毒。其他常见的病因包括单纯疱疹病毒(HSV)2 型、虫媒病毒和 HIV。在夏季，肠道病毒和虫媒病毒感染的发病率显著增加(表 187-5)。采用脑脊液 PCR 检测、培养和血清学，75％～90％的病毒性

脑膜炎病例能够发现特异的致病病毒。

表 187-4 引起急性脑膜炎和脑炎的病毒

常见	少见	极少见
急性脑膜炎		
肠道病毒	HSV-1	腺病毒
虫媒病毒	LCMV	CMV
HIV	VZV	EBV
HSV-2		流感病毒 A,B,副流感病毒,腮腺炎病毒,风疹病毒
急性脑炎		
虫媒病毒 肠道病毒 HSV-1	CMV EBV HIV 腮腺炎病毒	腺病毒,CTFV,丙型肝炎病毒,流感病毒 A,LCMV,副流感病毒,狂犬病病毒,轮状病毒,风疹病毒

注:CTFV,科罗拉多蜱热病毒;HSV,单纯疱疹病毒;LCMV,淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒;VZV,水痘-带状疱疹病毒

表 187-5 常见脑膜炎病毒的季节性流行

夏季/秋初	秋季/冬季	冬季/春季	无季节性
虫媒病毒	LCMV	腮腺炎病毒	HIV
肠道病毒			HSV

注:缩写详见表 187-4

诊断 最重要的检查是脑脊液化验。典型的改变是淋巴细胞增多(25~500 个/μl),蛋白含量正常或轻度升高[0.2~0.8g/L(20~80mg/dl)],糖含量正常,颅内压正常或稍高(100~350mmH_2O)。革兰染色、抗酸染色及印度墨汁染色均未发现病原体。极少见的情况,起病头 48h 以多形核白细胞升高为主,尤其是埃可病毒 9、西尼罗河病毒(WNV)或东方马脑炎病毒或者腮腺炎病毒感染时。脑脊液细胞总数在典型的病毒性脑膜炎时为 25~500 个/μl。按一般的原则,淋巴细胞升高伴有糖含量减低应当提示真菌性、李斯特菌或结核菌感染或非感染性疾病(例如:神经结节病,肿瘤性脑膜炎)。

脑脊液 PCR 检测针对肠道病毒、HSV、EBV、VZV(水痘疱疹病毒)及 CMV,是一快速、敏感、特异的首选检查手段。还应当尝试从脑脊液、其他部位或体液(包括血液、咽拭子、粪便和尿液)进行病毒培养。血清学检查包括双份的脑脊液及血清样本可能对回顾性诊断有帮助;

对WNV及其他虫媒病毒感染的诊断尤其重要。

鉴别诊断 要考虑到细菌性、真菌性、结核性、螺旋体及其他感染原因的脑膜炎；脑膜以外结构的感染；治疗不完全的脑膜炎；肿瘤性脑膜炎；非感染性的炎症性疾病，包括神经结节病及白塞氏病。

℞ 治疗

通常采用支持或对症治疗足矣，不需要住院治疗。老年人、免疫损害的患者以及诊断不明确者应当住院治疗。因HSV、EBV及VZV感染引发的严重病例，可以给予阿昔洛韦(10mg/kg，q8h，连用7d)静脉注射；受累很轻的患者，给予口服阿昔洛韦1周(800mg，每日5次)，泛昔洛韦(500mg，q8h)，或者伐昔洛韦(1000mg，q8h)，可能获益。辅以支持和对症疗法，包括止痛及退热。完全恢复者的预后非常好。

病毒性脑炎

为脑实质的一种感染，常常伴有脑膜炎("脑膜脑炎")。临床表现为病毒性脑膜炎的特征加上脑组织受累的证据，通常包括意识改变、痫性发作和局灶性神经功能缺失表现，例如失语、轻偏瘫、不随意运动及颅神经功能缺失。

病因学 引起无菌性脑膜炎的同一病原体，也能引起脑炎，但相对频度不同。有免疫力的成人，最常见的散发脑炎的病因为HSV-1，VZV，其次是肠道病毒(表187-4)。当出现局灶性定位体征时，以及额颞叶的下部或内侧区域可能受累时(幻嗅、嗅觉缺失、行为怪异及记忆障碍)，应该考虑到单纯疱疹病毒性脑炎。脑炎的流行通常由虫媒病毒引起(表187-6)。WNV最近在美国引发一次空前的脑炎大流行；突出表现为运动功能受损，包括急性脊髓灰质炎样的麻痹，可能伴随着WNV出现。病毒性脑炎新的病因正在不断出现：最近在马来西亚暴发的脑炎是由Nipah病毒引起，它是副粘病毒家族的成员。

诊断 脑脊液检查至关重要；典型的脑脊液改变同病毒性脑膜炎类似。脑脊液PCR检查可以迅速、可靠的诊断HSV、EBV、VZV、CMV及肠道病毒感染。脑脊液病毒培养一般为阴性结果。对某些病毒，血清学化验也有作用。HSV脑炎时，发病1周后在脑脊液中可能发现针对HSV-1抗原的抗体，以上检查均限于急性诊断用。WNV IgM抗体的出现对WNV脑炎的诊断有帮助。对于VZV，脑脊液抗体及PCR检查均为补充性检查。

表 187-6　虫媒病毒所致脑炎的特性

特性	WNV	WEE	EEE	VEE	SLE	CE
地区	所有	西部,中西部	大西洋及海滨沿海地区	SW,W	所有	东部及 NC
年龄	成人>60 岁	婴儿,成人>50 岁	儿童,成人>60 岁	成人	成人>60 岁	儿童
死亡	7%	3%～15%	50%～70%	1%	2%～20%	<1%
后遗症	?	常见	80%	极少	20%	极少
媒介	蚊子	蚊子	蚊子	蚊子	蚊子	蚊子
携菌动物	鸟	鸟	鸟	马,小哺乳动物	鸟	小哺乳动物

注:WNV,西尼罗河病毒;WEE,西方马脑炎(病毒);EEE,东方马脑炎(病毒);VEE,委内瑞拉马脑炎(病毒);SLE,圣路易斯脑炎;CE,加利福尼亚脑炎(病毒);NC,美国中北部地区;SW,西南部;W,西部

MRI是首选的神经影像学检查手段，能显示 T_2 信号增高的区域。单纯疱疹病毒性脑炎时，双侧颞叶及眶额区可以见到高信号，但对诊断并无特异性。HSV-1脑炎时，EEG可能发现痫性发作波，或以颞区为主的周期性棘波，背景为慢的低波幅波，对单纯疱疹病毒性脑炎的诊断有提示作用。

脑活检仅用于脑脊液PCR检查无法识别病因、MRI表现为局灶性异常以及临床上虽经阿昔洛韦和支持治疗后仍进行性恶化的患者。

鉴别诊断 包括感染及非感染性脑炎两方面的病因，要与血管病鉴别；脓肿及积脓症；真菌（隐球菌和毛霉菌）、螺旋体（钩端螺旋体）、立克次体、细菌（李斯特菌）、结核菌及支原体感染；肿瘤；中毒性脑病；系统性红斑狼疮；以及急性播散性脑脊髓炎。

Rx 治疗

所有疑似单纯疱疹病毒性脑炎的患者应当给予静脉注射阿昔洛韦治疗（10mg/kg，q8h）。PCR确诊的单纯疱疹病毒性脑炎患者应当接受14d的治疗。完成阿昔洛韦治疗后，要考虑重复脑脊液PCR检查；完成标准剂量的阿昔洛韦疗程后脑脊液PCR检测HSV仍为阳性的患者，应追加治疗7d，并需要复查PCR检测。EBV及VZV引起的脑炎，阿昔洛韦治疗亦可能奏效。对于肠道病毒、腮腺炎病毒或麻疹病毒性脑炎，目前无可采用的有效治疗。静脉给予ribovarin[15～25mg/(kg・d)分3次给药]可能对严重的加利福尼亚脑炎（La-Crosse)病毒等引起的虫媒病毒性脑炎有效。巨细胞病毒（CMV)性脑炎应当给予更昔洛韦、膦甲酸或者两者联合用药治疗；治疗无效者可以换用西多福韦；对WNV脑炎尚无可采用的、经过证实有效的疗法。小部分患者曾使用过干扰素、ribavarin及静脉注射非美国生成的含有高效价抗MNV抗体的免疫球蛋白制剂。

预后 一项报道的系列研究表明，应用阿昔洛韦治疗的单纯疱疹病毒性脑炎患者，81%可存活；46%留有轻微或者无神经系统的后遗症，中度后遗症占12%，严重后遗症占42%。

脑脓肿

为脑实质内的一局限性、化脓性感染灶，典型者其周围有一层血管化的包囊。脑炎这一术语用来描述一种无包囊的脑脓肿。一些促发因素包括中耳炎、乳突炎、副鼻窦炎、胸部或身体其他部位的化脓性感染、头部外伤或神经外科手术以及牙周感染。多数现代报道的系列，许多脑脓肿发生在免疫功能损害的个体，而且相对于较少的细菌感染来说，

真菌感染和寄生虫感染(包括弓形虫、曲霉芽孢菌、诺卡氏芽孢菌、分枝芽孢杆菌和新型隐球菌)更为常见。在拉丁美洲和来自拉美洲的移民中,导致脑脓肿的最常见的病因是猪肉绦虫(神经囊虫病)。在印度和远东地区,分枝杆菌感染(结核瘤)仍然是引起中枢神经系统局灶性占位病变的一个主要原因。

临床表现　脑脓肿的典型表现是颅内占位性病变的扩展,而非感染过程。头痛、发烧、局灶性神经功能缺失三联征见于不到半数的患者。

诊断　在脑脓肿早期(脑炎),MRI 显示脓肿的作用要优于 CT,且对后颅凹脓肿的识别亦优于 CT。成熟的脑脓肿在 CT 上表现为一局灶性密度区,周围呈环形增强。糖皮质激素治疗后,脑脓肿在 CT 和 MRI 上的形态可能发生改变。脑脓肿和其他限局性病灶(如脑肿瘤)可以通过弥散加权像成像(DWI)序列加以鉴别,典型脑脓肿的表现为高信号和低表观系数。

微生物学诊断是确诊脑脓肿的最佳方法,常使用立体定向穿刺针抽取脓肿内容物进行培养和革兰染色。约 10%的患者血培养亦为阳性。脑脊液分析对诊断和治疗帮助不大,腰椎穿刺增加脑疝的危险。

℞ 治疗

理想的疗法包括注射大剂量的抗生素和神经外科引流联合治疗。对于有免疫力的、社区获得性脑脓肿典型患者,经验性治疗包括三代头孢菌素(如头孢噻肟,头孢曲松)和甲硝唑(抗生素的剂量见表 187-2)。头部穿通伤或近期神经外科手术的患者,应该使用三代头孢菌素中的头孢他啶以加强对假单孢菌属的覆盖,使用万古霉素覆盖葡萄球菌,在这方面,美罗培南加上万古霉素也能提供很好的覆盖。

多数的病例,行抽吸和引流术是必要的。经验性的抗生素覆盖基于脓肿内容物的革兰染色及细菌培养结果来调整。单独药物治疗仅限于神经外科无法接近的脑脓肿和脑炎的患者。所有患者应当接受至少 6～8 周的抗生素非肠道给药治疗。

预后　在现代报道的病例系列,典型者的病死率＜15%。重要的后遗症包括痫性发作、持续性肢体无力、失语或者精神损害,见于≥20%的存活者。

进行性多灶性白质脑病(PML)

临床表现　为一进行性的神经功能障碍性疾病,病理表现以大小不等、多灶性脱髓鞘区域、分布于整个中枢神经系统为特点。另外,星

形胶质细胞和少突胶质细胞都有特征性的细胞学改变。患者通常表现为视觉功能缺失(45%),典型者为同向性偏盲;精神损害(38%)(痴呆、意识模糊、人格改变)。在早期可能不出现运动无力,但最终有75%的病例发生运动无力。目前诊断为PML病例,伴艾滋病的患者超过60%;据估计近1%的艾滋病患者将发展为PML。

诊断性检查 MRI显示多灶性不对称的白质病变,融合成片,位于侧脑室周围、半卵圆中心、顶枕叶及小脑。这些病变呈T2高信号,T1低信号,一般无强化或外周极轻的强化,不伴有水肿或占位效应。CT扫描对PML的诊断敏感性较MRI差,常显示白质的非增强性低密度病灶。

典型的脑脊液检查正常,但可有蛋白和/或IgG轻度升高。不足25%的病例可有脑脊液的细胞增多,以单核细胞为主,极少超过25个/μl。脑脊液JC病毒DNA的PCR扩增已经成为一种重要的诊断工具;脑脊液JC病毒DNA的PCR阳性,加上典型的MRI病变及相应的临床表现,可以诊断为PML。脑脊液PCR检查阴性的患者,可能需要脑活检以明确诊断;可通过免疫组化、原位杂交或PCR扩增方法能够检测到JC病毒抗原和核酸。由于在正常患者的脑组织中也可能发现到病毒抗原及基因产物,因此,只有当检测到JC病毒抗原或核酸、伴随着特征性病理学改变时,才应当考虑PML的诊断。

℞ 治疗

尚无有效的治疗方法。一些HIV相关性的PML患者,在给予高活性的抗逆转录病毒治疗后临床症状明显好转,与免疫状态改善有关。

188 慢性脑膜炎

脑膜(软脑膜,蛛网膜和硬脑膜)的慢性炎症,如果得不到有效的治疗,能够引起严重的神经功能残疾,甚至可能致命。其病因多种多样。五种疾病范畴占慢性脑膜炎的多数病例:(1)脑膜感染;(2)恶性疾病;(3)非感染性炎症性疾病;(4)化学性脑膜炎;(5)脑膜以外结构的感染。神经系统表现包括持续的头痛伴有或不伴有颈强和脑积水、颅神经病、神经根病以及认知功能或人格的改变(表188-1)。有时,慢性脑膜炎的诊断是通过神经影像检查发现脑膜的强化而确立的。一旦通过脑脊液检查确诊为慢性脑膜炎,就应该注重确认病因(表188-2和表188-3),可通过(1)对脑脊液的进一步分析;(2)对一潜在的全身感染或非感染性炎性疾病做出诊断;(3)进行脑膜组织活检。

表 188-1　慢性脑膜炎的症状及体征

症　　状	体　　征
慢性头痛	有或无视乳头水肿
颈或背痛	Brudzinski 征或 Kernig 征等脑膜刺激征
人格改变	精神状态的改变——睡眠增多、注意力不集中、定向力障碍、记忆力丧失、额叶释放征（强握、吸吮、噘嘴反射）、持续摸索动作
面瘫	周围性面神经麻痹
复视	动眼、滑车、外展神经麻痹
视觉丧失	视乳头水肿，视神经萎缩
听力丧失	听神经麻痹
上、下肢无力	脊髓病或神经根病
上、下肢麻木	脊髓病或神经根病
括约肌功能障碍	脊髓病或神经根病，额叶功能障碍
笨拙	共济失调

表 188-2　慢性脑膜炎的感染原因

常见细菌感染的原因	
治疗不完全的化脓性脑膜炎	
脑膜以外结构的感染	
结核分枝杆菌	
莱姆病（Bannwarth 综合征）：伯氏疏螺旋体	
梅毒（二期、三期）：梅毒螺旋体	
少见细菌感染的原因	
放线菌，诺卡氏菌，布鲁氏菌，惠普尔病：*Tropherema whippelii*（属放线菌科）	
极少见细菌感染的原因	
钩端螺旋体病：波氏假阿利什菌	
真菌感染的原因	
新型隐球菌	皮炎芽生菌
粗球孢子菌	曲霉芽孢菌
假丝酵母芽孢菌	申克孢子丝菌
荚膜组织胞浆菌	
极少见真菌感染的原因	
木丝霉属（过去称分支孢菌）以及其他的墨壁（暗色孢科真菌）真菌，例如弯孢菌、*Drechslera*；毛霉菌；波氏假阿利什菌	

续表

原虫感染的原因
刚地弓形虫
冈比亚锥虫病，罗德西亚锥虫病
极少见原虫感染的原因
孢子棘阿米巴属(*Acanthamoeba sp.*)
蠕虫感染的原因
囊虫病(猪绦虫的孢囊感染)
棘颚口线虫
广州圆线虫
浣熊贝利蛔线虫(浣熊蛔虫)
极少见蠕虫感染的原因
旋毛虫；棘球绦虫；芽孢血吸虫
病毒感染的原因
腮腺炎病毒，淋巴性脉络丛脑膜炎，埃可病毒，人类免疫缺陷病毒(急性逆转录病毒综合征)，单纯疱疹病毒(HSV)

表 188-3 导致慢性脑(脊)膜炎的非感染性病因

恶性肿瘤
化合物(可能导致复发性脑(脊)膜炎)
特发性炎症
中枢神经系统结节病
Vogt-Koyanagi-Harada 综合征(复发性脑(脊)膜炎)
中枢神经系统孤立的肉芽肿性血管炎
系统性红斑狼疮
白塞氏病(复发性脑(脊)膜炎)
慢性良性淋巴细胞性脑(脊)膜炎
良性复发性无菌性脑(脊)膜炎
药物过敏
韦格纳肉芽肿病
其他：多发性硬化症，干燥综合征和少见的血管炎(如，Cogan 综合征)

存在着两种类型的慢性脑膜炎。第一种：症状为慢性的，并且持久；而第二种有复发，分离性发作。后一组的疾病，可能的病因包括单纯疱疹病毒Ⅱ型、肿瘤溢出导致的化学性脑膜炎、原发性炎性疾病或药物过敏。

诊断思路

对脑脊液进行恰当的分析是必要的；如果存在颅内压增高的可能性，在做腰椎穿刺之前，应当进行脑部影像学检查。因脑脊液吸收障碍导致的交通性脑积水患者，腰椎穿刺是安全的，并且可能暂时改善症

状。然而,如果颅内压增高是因为一占位性病变、脑肿胀或者脑室内脑脊液流出阻塞(梗阻性脑积水)引起,那么腰椎穿刺具有诱发脑疝的潜在危险。梗阻性脑积水通常需要直接行脑室引流脑脊液。

脑及脊髓的 MRI 及 CT 对比剂增强扫描能够发现脑膜强化、脑膜以外结构的感染(包括脑脓肿)、脊髓包裹(encasement,恶性疾病或炎症和感染),或者是结节沉积到脑脊膜或神经根上(恶性疾病或神经结节病)。在脑膜疾病的区域定位方面,在脑膜活检之前,影像学检查也是有用的。脑血管造影可以发现动脉炎。

残疾的患者、需要长期脑室减压或者病情进展迅速的患者,应当考虑行脑膜活检。以 MRI 及 CT 扫描增强的区域为靶点,能够明显增加脑膜活检诊断的阳性率。一项研究系列报道,诊断性活检最常确认到神经结节病(31%)或转移性腺癌(25%)。

约三分之一的病例,尽管进行了仔细的评估,仍然不能明确诊断。引起慢性脑膜炎的许多微生物可能需要数周的培养才能被明确。如果临床症状轻微并且无进展,应当谨慎行事,等待最终的培养结果。许多病例发展为进行性神经功能恶化,需要立即治疗。总之,在美国的经验性治疗包括抗分枝杆菌的药物、两性霉素 B 用于真菌感染,或糖皮质激素治疗非感染性炎症性病因(最为常见)。在结核性淋巴细胞性脑膜炎时,尤其是伴有脑脊液糖含量减低、外展神经和其他颅神经麻痹的患者,直接行经验性治疗非常重要,因为不给予治疗者多在 4~8 周内毙命。癌性或淋巴瘤性脑膜炎可能在早期很难诊断,但随着时间的推移,其诊断便会变得明了。艾滋病患者的慢性脑膜炎的一些重要原因,包括弓形虫、隐球菌、诺卡氏菌、假丝酵母菌或其他的真菌;梅毒;以及淋巴瘤。

(程敏 高旭光 译)

189 多发性硬化(MS)

以中枢神经系统髓鞘的慢性炎症和选择性破坏、周围神经系统保留为特征。MS 在病理上的多灶性瘢痕病变被称为斑块。现认为其病因为自身免疫性疾病,遗传和环境因素决定了 MS 的易感性。MS 累及到 350 000 美国人;发病最常见于青年和中年人,通常女性受累多发,大约是男性的二倍。

临床表现

起病可能很急剧或者隐袭。最常见的是局灶性神经功能异常反复发作,典型者持续数周或数月,接下来是不同程度的恢复;一些患者开始表现为缓慢进行性神经功能恶化。症状常因疲劳、应激、体力活动或

热环境而出现短暂加重。MS的表现变化多样，但通常包括肢体的无力和/或感觉症状、视觉困难、步态和运动协调能力异常、尿急或尿频，以及异常性疲劳。运动受累能够表现出肢体沉重感、僵硬、无力或笨拙。限局性麻木、“针刺样”和“死了一样”的感觉是常见的症状。视神经炎能够造成视觉模糊或雾样感，尤其在中心视野，常伴有眼眶后部疼痛，眼球运动时加重。脑干受累可引起复视、眼球震颤、眩晕或面部疼痛、麻木、面瘫、半侧面部痉挛或面肌纤维抽搐(细小的肌肉收缩)。小脑通路的病变可表现为共济失调、震颤和构音障碍。Lhermitte征是当患者颈部屈曲时诱发的一种短暂性触电样感觉，提示病变部位在颈段脊髓。表189-1列出本病的诊断标准；表189-2归纳了一些与MS相似的疾病。

表189-1 MS的诊断标准

1. 体格检查必须提示有中枢神经系统异常的客观证据
2. 受累部位必须反映以白质长束为主要病变，通常包括(1)锥体束，(2)小脑通路，(3)内侧纵束，(4)视神经，(5)脊髓后柱
3. 检查或病史必须提示中枢神经系统两个以上的部位受累
   (1) 当体格检查表明只有一个异常部位时，MRI可被用作记载为第二个病变。必须肯定在MRI上有累及到白质的四个病灶或者如果一个病灶位于脑室旁必须三个病灶。可接受的病灶直径必须>3mm。年龄超过50岁的患者，必须满足下列标准的两条：(a)病灶大小>5mm，(b)病灶邻近侧脑室体部，(c)多个病灶位于后颅凹
   (2) 临床检查不明显时，诱发电位检查可被用作记载为第二个病变
4. 临床方式必须包括(a)两次以上的分开的加重发作，累及中枢神经系统的不同部位，每次发作至少持续24h，发生至少有1个月的间隔，或者(b)如果伴有IgG合成率增加或两次以上的寡克隆带，逐渐或阶梯样进展至少超过6个月。如果单一一次发作后的3个月以上T2或钆剂增强见到新病灶，MRI可被用作记载到在时间上的播散
5. 患者的神经功能状态不能够归因于其他的疾病

诊断范畴

1. 确诊的MS：满足所有的5项标准
2. 可能的MS：除了(a)尽管有两次症状性发作，只有一个客观的异常，或者(b)尽管两个以上的客观的异常证据，只有一次症状性发作，满足所有5项标准
3. 具有MS的危险：满足1、2、3和5项标准；患者只有一个症状性发作和一个客观的异常

表 189-2　与 MS 相似的疾病

急性播散性脑脊髓炎(ADEM)
抗磷脂抗体综合征
白塞氏病
常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮层下梗死和白质脑病(CADASIL)
先天性白质营养不良(例如,肾上腺白质营养不良,异染性白质营养不良)
HIV 感染
缺血性视神经病(动脉炎性和非动脉炎性)
Lyme 病
伴乳酸血症和卒中样发作的线粒体脑肌病(MELAS)
肿瘤(例如,淋巴瘤,胶质瘤,脑膜瘤)
神经结节病
干燥综合征
卒中和缺血性脑血管病
梅毒
系统性红斑狼疮和相关的胶原性血管病
热带痉挛性截瘫(人类嗜 T 淋巴细胞病毒 Ⅰ/Ⅱ 感染)
血管畸形(特别是脊髓硬膜动静脉瘘)
血管炎(原发性中枢神经或其他)
维生素 B_{12} 缺乏

体格检查

异常的体征往往比从病史中预计的更为广泛。检查异常的视野、视力丧失、色觉障碍、视神经乳头苍白或视乳头炎、瞳孔传入神经缺损(直接光反射反常性瞳孔扩大,接着对同意的光反射出现瞳孔收缩)、眼球震颤、核间性眼肌麻痹(一侧眼球内收减慢或不能,外展的眼球在侧视时伴有眼球震颤)、面部麻木或瘫痪、构音障碍、肢体无力和痉挛、反射亢进、踝阵挛、Babinski 征阳性、共济失调和感觉异常。

病程

一般有四种类型:

• 缓解-复发型 MS(RRMS)以神经功能异常反复发作、伴有和不伴有恢复为特点;可发现在两次发作间期神经功能损害没有进展。

• 继发进展型 MS(SPMS)最初表现为缓解-复发的方式,但逐渐演变成进行性加重。

• 原发进展型 MS(PPMS)以从发病开始致残程度逐渐进展为特点;占 15%的病例。

• 进展-缓解型 MS(PRMS)是一极少见的类型,开始具有原发进展的病程,但与缓解发生相重叠。

MS是一慢性疾病;诊断后的15年,20%的患者并无功能受限;半数将发展为SPMS并且活动时将需要辅助。

实验室所见

超过95%的患者在MRI T2加权像上显示有多灶性高信号区,常位于侧脑室旁;钆剂增强表明急性病变伴有血脑屏障的破坏。MRI在排除与MS类似疾病方面亦很有价值。脑脊液改变包括轻度的淋巴细胞增高(5~75个细胞占25%)、寡克隆带(75%~90%)、IgG(80%)升高,蛋白正常。视觉、听觉和体感诱发电位检查能够识别临床无症状的病变;超过80%的患者有一项或多项诱发电位检查异常。尿动力学检查有助于膀胱症状的处理。

Rx 治疗(图189-1)

预防复发 有四种治疗方法可以选择:干扰素(IFN)-β1a(Avonex;30μg,IM每周一次),IFN-β1a(Rebif;44μg SC每周三次),IFN-β1b(Betaseron;250μg SC隔日一次),Glatiramer acetate(醋酸格拉默,Copaxone,12mg SC qd)。这些疗法的每一种都可能减少每年加重率大约30%,也能减少新的MRI病灶的形成。每周多次给药的IFN制剂(例如Rebif或Betaseron)与每周一次的制剂(例如Avonex)相比,似乎疗效稍好一些,但也更有可能诱导中和抗体,后者可以减少临床效益。不论开始选择何种制剂,持续有经常发作的患者很可能应当变更治疗(图189-1)。

IFN的副作用包括流感样症状、注射部位的局部反应(皮下给药时)以及常规实验室检查轻度异常(例如,肝功化验增高或淋巴细胞减少)。极少见的情况,可能发生更为严重的肝脏毒性。IFN的副作用通常随时间而消退。Glatiramer acetate也能发生注射部位的局部反应,但不如IFN那样重。约15%的患者经历一次或多次的脸红、胸部发紧感、呼吸困难、心悸和焦虑。

对多数的MS患者采用变更疾病的药物早期治疗是适宜的。对下列患者有理由延迟启动治疗:(1)神经系统检查正常,(2)单单一次发作或者发作频度低,以及(3)脑部MRI判断为低"疾病负担(burden of disease)"。未经治疗的患者需要密切追踪,定期做MRI脑扫描;如果扫描显示有疾病正在进展的证据,有必要对治疗进行重新评判。

急性复发 产生功能损害的急性复发可采用短疗程甲泼尼龙IV治疗(1g,IV,qA.M.×3),接着给泼尼松口服(60mg,qA.M.×4;40mg,qA.M.×4;20mg,qA.M.×3)。这种给药方法适度地能减轻复发的严重程度和缩短发作时间。血浆交换(交换7次,每次交换

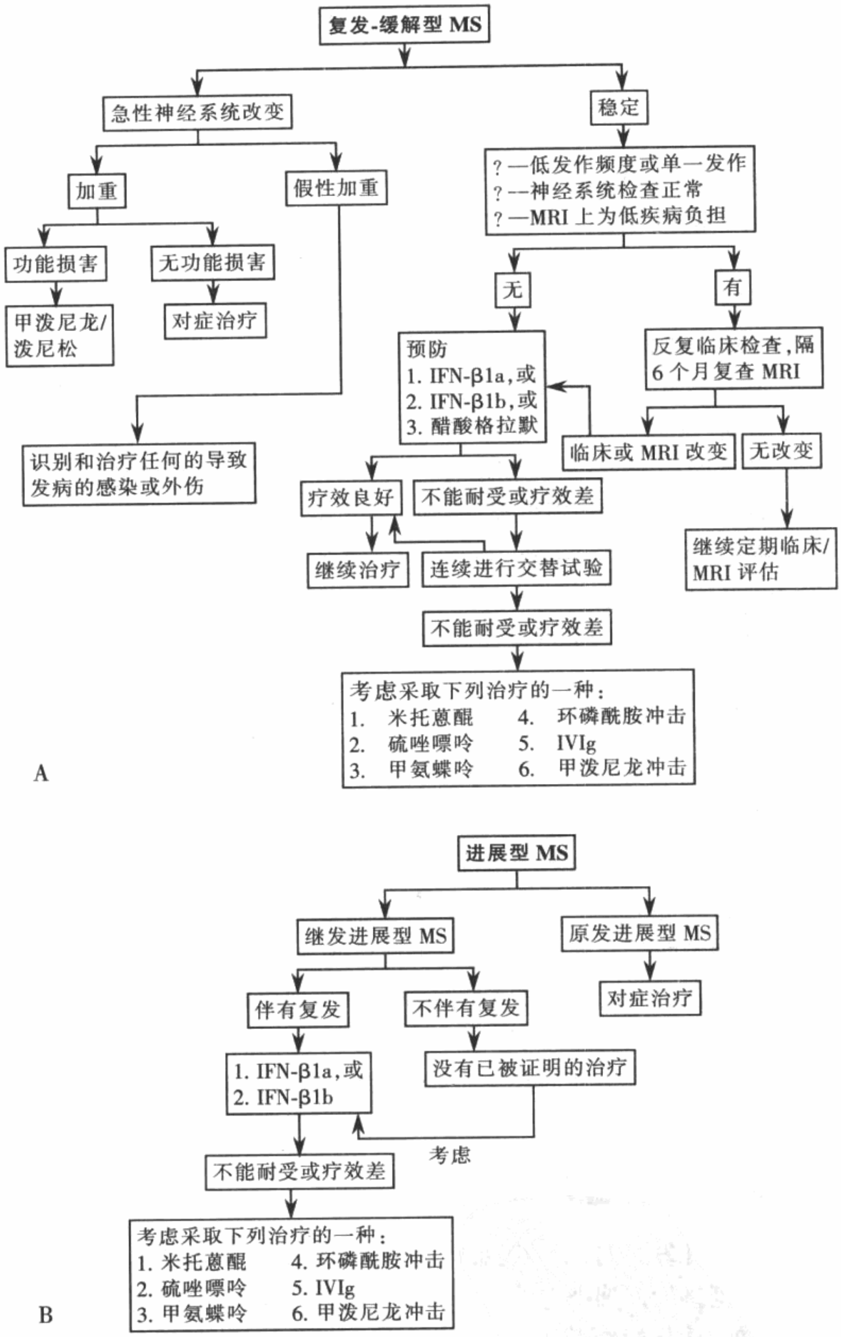


图 189-1 MS 的治疗决策。A. 复发-缓解型 MS;B. 进展型 MS;IVIg,静脉注射免疫球蛋白

54mL/kg 或 1.1 血浆容积,隔日一次,共 14 天)可能对急剧发作的脱髓鞘(不仅是 MS)、且糖皮质激素无效的患者有益。

症状进展 继发进展型 MS 患者,可持续经历疾病的复发,采用一种 IFN 治疗是有理由的;但 IFN 对单纯进展型 MS 的症状无效。免疫抑制剂/免疫调节药物米托蒽醌(mitoxantrone,12mg/m^2 IV 滴注,每 3 个月一次),在美国已被批准用于继发进展型 MS 的治疗;但有效的证据相对很弱,剂量相关性心脏毒性非常值得关注。有时试用甲氨蝶呤(7.5～20mg,PO,每周一次)或硫唑嘌呤(2～3mg/(kg·d),PO),但疗效一般。在一些中心采用环磷酰胺冲击疗法治疗年轻的进展型 MS。对 PPMS 的患者,仅推荐对症治疗。

对症治疗 痉挛可给予巴氯芬(15～80mg/d,分次用),地西泮(2～8mg,tid)。感觉异常可给予卡马西平(100～1200mg/d,分次用),苯妥因(300mg/d)或阿米替林(50～200mg/d)。膀胱症状的治疗要根据基础疾病的病理生理;膀胱反射亢进给予抗胆碱能药物,例如奥昔布宁(oxybutinin,5mg,bid～tid),反射低下给予胆碱能药物 bethanecol(10～50mg,bid～tid),膀胱协调功能失调采用抗胆碱能药物,间断导尿。抑郁症者应加大治疗力度。

MS 的临床变异型

视神经脊髓炎(NMO),或 Devic 综合征,特点是(双侧或单侧)急性视神经炎和脊髓炎分开发作。与 MS 相比,典型的脑部 MRI 正常。典型病例在脊髓 MRI 上可以见到肿胀的病灶可有局部强化和空腔,扩展到 3 个和更多的脊髓节段。急性发作通常采用大剂量的糖皮质激素治疗,如同 MS 的加重期。对急性发作期对糖皮质激素无效者,也有凭经验使用血浆交换疗法。有时采用免疫抑制剂或 INF,期望防止进一步的复发。

急性 MS(Marburg 变异)是一暴发型的脱髓鞘过程,在 1～2 年内发展到死亡。治疗方法尚缺乏对照性试验;大剂量糖皮质激素、血浆交换和环磷酰胺均有应用的尝试,疗效不确切。

急性播散性脑脊髓炎(ADEM)

是一急性发生的、常为灾难性的脱髓鞘疾病,呈单相病程,可能与病前的免疫接种或感染有关。表现有与播散性神经系统疾病相一致的体征(例如,偏身轻瘫或四肢瘫痪,Babinski 征阳性,腱反射消失或亢进,感觉丧失以及脑干受累)。可能出现发热、头痛、脑膜刺激征、嗜睡进展至昏迷、痫性发作。脑脊液常有淋巴细胞增多。脑和脊髓 MRI 可显示白质的广泛性钆剂强化。开始采用大剂量糖皮质激素治疗。对此

无效的患者给予一疗程的血浆交换和免疫球蛋白静脉注射可能获益。

（高旭光 译）

190 Alzheimer 病与其他痴呆

痴呆

痴呆是一种获得性认知功能进行性下降的疾病，损害了每日生活能力的正常完成。痴呆最常造成的认知功能损害是记忆丧失。70 岁以上的患者有 10%，85 岁以上的 20%～40%有临床可识别的记忆丧失。除了记忆力，其他一些智能活动，诸如语言、视空间能力、计算力、判断力以及解决问题的能力，在痴呆时也会受到影响。在许多的痴呆症候群，患者发展为神经精神和社交功能缺失，导致抑郁、病理性隐退、幻觉、妄想、精神激动、失眠和去抑制等表现。痴呆是一种慢性、通常进展性的疾病，而谵妄一种急性病态，伴有波动性意识改变（精神激动或昏睡），常伴随着发热、心动过速，或者震颤。

诊断 简易精神状态检查（MMSE）是有用的痴呆筛查测试（表 183-1）。低于 24 分（总分 30）提示需要更详细的认知功能评估和体格检查。

诊断思路

鉴别诊断

痴呆有多种病因（表 190-1）。排除可治疗性病因至关重要，这部分几乎占 20%的患者。一项研究表明可逆性痴呆最常见原因是抑郁、脑积水和酒精依赖。主要的神经变性病性痴呆可以通过特征性的病史、体征、神经影像学表现等与其相区别（表 190-2）。

表 190-1 痴呆的鉴别诊断

痴呆的最常见原因	
Alzheimer 病	酒精中毒[a]
血管性痴呆[a]	帕金森病
多发性脑梗死性痴呆	毒品/药物中毒[a]
皮质下白质脑病（Binswanger）	
痴呆的不常见原因	
维生素缺乏	肾上腺功能减低症和库欣综合征[a]
VB_1：Wernicke 脑病[a]	甲旁腺功能减低症或亢进症[a]
VB_{12}（恶性贫血）[a]	肾衰竭[a]
烟酸（糙皮病）[a]	肝衰竭[a]
内分泌或其他器官疾病	呼吸衰竭[a]
甲状腺功能减低症[a]	慢性感染

续表

HIV	转换反应[a]
神经梅毒[a]	变性疾病
乳头多瘤空泡病毒(进行性多灶性白质脑病)	亨庭顿病 Pick 病
朊蛋白病(CJD 和 GSS 病)	迷漫性路易体病
结核,霉菌,原虫[a] 结节病[a]	进行性核上性麻痹(Steel-Richardson 综合征)
Whipple 病[a]	多系统萎缩(Shy-Drager 综合征)
脑外伤和弥漫性脑损害	遗传性共济失调(一些类型)
拳击手痴呆	运动神经元病(ALS,其他类型)
慢性硬膜下血肿[a]	额颞痴呆
缺氧后痴呆	皮质基底结变性
脑炎后痴呆	多发性硬化
正常颅压脑积水[a]	成人伴 AD 的 Down 综合征
肿瘤	关岛肌萎缩侧索硬化-帕金森-痴呆复合征
原发性脑肿瘤	
转移性脑肿瘤	其他类型
副肿瘤性边缘叶性脑炎	血管炎[a]
中毒	CADASIL[a]
毒品,药物,麻醉剂中毒[a]	急性间歇性卟啉症[a]
重金属中毒[a]	复发的非痉挛性痫性发作[a]
透析性痴呆(铝)	儿童和成人的附加情况
有机物中毒	苍白球黑质色素变性病
精神病	亚急性硬化性全脑炎
抑郁(假性痴呆)[a] 精神分裂症[a]	代谢性病(如:Wilson 病,亚急性坏死性脑脊髓病,脑白质营养不良,脂质累积病,染色体病)

[a] 潜在可逆性痴呆。注释:CADASIL,常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮层下梗死和白质脑病

病史

亚急性起病的意识模糊可能提示谵妄,应该立即进行检查,查找是否为中毒、感染或代谢紊乱。老年的慢性进行性记忆丧失,持续超过数

表 190-2 几种主要痴呆的临床鉴别

病名	初始症状	精神状态	神经精神	神经系统	影像学
AD	记忆力下降	事件记忆下降	起始正常	起始正常	皮层海马萎缩
血管性痴呆	突发，多种初始症状，淡漠，摔倒，神经局灶体征	额叶/执行功能下降，记忆力下降	淡漠，妄想，焦虑	经常运动迟缓，强直，可以正常	皮质或/和皮质下脑梗死，脑白质病
FTD	淡漠，判断力、洞察力、语言能力下降，贪食症	额叶/执行功能下降，言语能力下降，做图功能保存	淡漠，情感失控，贪食症，欣快，抑郁	垂直性凝视麻痹，轴性强直，肌张力障碍，手失认（PSP/CBD 的重叠）	额和/或颞叶萎缩，没有后顶叶病变
DLB	视幻觉，快速动眼睡眠紊乱，谵妄，Capgras 综合征，帕金森综合征	做图和额叶/执行功能下降，可无记忆下降，谵妄倾向	视幻觉，抑郁，睡眠障碍，妄想	帕金森综合征	后顶叶病变，海马病变范围较 AD 为大
朊蛋白病	痴呆，情绪异常，焦虑，动作异常	多样性，额叶/执行能力下降，局灶皮质体征，记忆力下降	抑郁，焦虑	肌阵挛，强直，帕金森综合征	皮层呈条带样，MRI 的 DWI 和 FLAIR 成像在基底节区呈高信号

注释：AD，Alzheimer 病；FTD，额颞痴呆；PSP，进行性核上性麻痹；CBD，皮质基底结变性；DLB，路易体痴呆

年，可能为Alzheimer病(AD)。人格改变、去抑制、体重增加、强迫贪食提示为额颞痴呆(FTD)，而不是AD。情感淡漠、执行功能丧失、言语功能进行性异常，或者记忆相对保存也提示为FTD。早期出现视幻觉、帕金森综合征、谵妄或睡眠障碍性疾病提示为路易体痴呆(DLB)。

卒中史提示多发梗死性痴呆，多伴有高血压、心房纤颤、外周血管病和糖尿病。快速进展的痴呆伴肌阵挛提示为朊蛋白病。步态障碍提示为多发梗死性痴呆、帕金森病或正常颅压脑积水。对于多重性伴侣或静脉成瘾性药物的使用者要检查感染性疾病，尤其要注意HIV携带者。头颅外伤提示慢性硬膜下血肿、拳击手性痴呆或正常颅压脑积水。长期大量饮酒提示营养不良和维生素 B_1 缺乏。胃手术病史可能造成内因子和维生素 B_{12} 缺乏。详细的询问用药史，特别是镇静剂和精神安定剂使用史，可能有助于发现药物中毒的问题。有家族史的痴呆可见于Huntington病、家族性AD或家族性FTD。失眠或体重减轻常见于由于抑郁引起的假性痴呆，这种病可以因近期心爱的人死去而引起。

体格检查

记载到痴呆至关重要，查找神经系统受累的其他体征，查找可能引起认知功能障碍的全身性疾病的线索。

AD一般不影响到运动系统，直到晚期才可能出现。相反，FTD患者常发展为轴性强直、核上性眼肌麻痹或肌萎缩性侧索硬化症的表现。路易体痴呆最初的症状可能为新发的帕金森综合征(静止性震颤、齿轮样肌强直、运动减少和慌张步态)。不能解释的摔倒、体轴性强直、凝视障碍提示进行性核上性麻痹(PSP)。

局灶性神经功能缺失多见于多发梗死性痴呆或脑肿瘤。伴脊髓病和周围神经病的痴呆见于维生素 B_{12} 缺乏。外周神经病还提示潜在的维生素缺乏和金属中毒。皮肤干冷、脱发和心动过缓提示甲状腺功能减低症。意识模糊伴随反复刻板的动作提示正在发生的痫性发作活动。听觉损害和视觉丧失可以产生意识模糊和定向力障碍，常被误认为是痴呆。这样的感觉器官性功能缺失常见于老年人。

诊断性检查的选择

痴呆评价方面的辅助检查的选择并非简单之事。可逆性或可治性病因必须不能遗漏，然而没有一种病因是常见的；因此，必须采用多种检验手段进行筛查，但每种检查并不一定有很大的命中率。表190-3列出了痴呆的多数筛查项目。指南推荐常规做甲状腺功能检查、维生素 B_{12} 水平测定和神经影像学检查(CT或MRI)。不需要常规做腰椎

穿刺检查，但是如果考虑为神经系统感染时是适应证。如果不是提示朊蛋白病，脑电图(EEG)检查极少有帮助。

表 190-3 痴呆患者的评价

常规评价	集中选择的试验	偶有帮助的试验
病史	HIV	EEG
查体	胸部 X 线	甲状旁腺功能
实验室检查	腰穿	肾上腺功能
甲状腺功能(TSH)	肝功	尿重金属功能
VB_{12}	肾功	RBC 沉降率
全血计数	尿毒性筛查	血管造影
电解质	神经心理学检查	脑活检
VDRL	载脂蛋白 E	SPECT
CT/MRI		

诊断范畴

可逆性原因	不可逆性/变性性痴呆	精神障碍性疾病
病名	病名	抑郁
甲状腺低功	AD	精神分裂症
VB_1 缺乏	额颞痴呆	转换反应
VB_{12}缺乏	Huntington 病	
正常颅压性脑积水	路易体痴呆	
慢性感染	多发性脑梗死	
脑肿瘤	白质脑病	
毒品中毒	帕金森病	

相关的可治性疾病状况	
抑郁	焦虑
痫性发作	看护者的不足
失眠	药物的副作用

ALZHEIMER 病

最常见的痴呆病因，在美国共有 4 百万 AD 患者，每年耗资超过 500 亿美元。

临床症状 患者早期表现为轻微的近事记忆减退，然后缓慢发展

为进行性痴呆。开始时记忆丧失常不易被察觉，部分原因是由于疾病早期社会功能仍然保存，晚期才表现出来；日常生活能力损害（包括理财和约会）引起家人和朋友的注意。定向力障碍、判断力差、注意力不集中、失语和失用等，随着病程的进展逐渐显现出来。患者可能对此很沮丧或者不知道有神经功能缺失。在AD的晚期，患者变得僵硬、缄默、尿失禁以及卧床不起。日常生活一些最简单的任务可能也要靠人帮助，如吃饭、穿衣、上厕所等。患者通常因营养不良、继发性感染、肺栓塞或心脏病而致死。典型者的病程为8～10年。

发病机制 AD的危险因素包括老年和阳性家族史。病理特点：由APP蛋白衍生的部分Aβ蛋白淀粉样沉积构成的老年斑；由异常磷酸化Tau蛋白所构成的神经原纤维缠结。19号染色体上的载脂蛋白E(apoE)基因在发病机制上有一定的作用，ε4等位基因加速了AD的早年发病，并与散发和晚发型家族性AD有关。但是ApoE的基因检测并不能作为预测疾病的一个指标。AD的一些极少见遗传病因包括Down综合征（21三体）、APP基因突变（21号染色体）、早老素Ⅰ基因突变（14号染色体）和早老素Ⅱ基因（1号染色体）；所有这些基因似乎都能增加Aβ淀粉样蛋白的生成。可以利用查找早老素基因突变来进行遗传学方面的检测。

Rx 治疗

AD不能够被治愈，目前尚无高效的治疗药物。治疗主要集中在慎重使用胆碱酯酶抑制剂；对行为障碍的对症治疗；以及在患者、家人和照料者之间建立起和谐的关系。

美国FDA批准他克林（四氢氨吖啶）、多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏作为AD的治疗药物。它们的药理作用是抑制胆碱酯酶，增加脑内乙酰胆碱的水平。这些化合物的效果一般，一般对晚期AD患者的作用极小或没有益处。多奈哌齐（安理申），5～10mg/d，PO，具有副作用少和每天只使用一次的优点。

中等严重程度的AD可用美金刚（memantine）治疗，此药是最近被FDA批准的NMDA受体拮抗剂类药物，可以与胆碱酯酶拮抗剂合用或单独使用。美金刚的起始剂量可以从5mg，qd开始，逐渐加量（超过一个月）至10mg，bid。

一项研究表明抗氧化剂司立吉林、α生育酚（维生素E）单独使用或合用可以延缓AD患者需要长期住院的时间和减慢AD死亡的进展速度。由于维生素E比司立吉林的毒性小且价钱便宜，适合更多

的患者应用。剂量为1000IU bid。但是，它的益处可能很小。一项有关银杏叶制剂(Ginkgo biloba)治疗AD患者的试验发现，有轻度的认知功能改善作用，但这一研究需要进一步的证实。激素替代疗法对女性AD患者无预防作用，对确诊的AD患者采用雌激素治疗，没有发现其益处。

AD的早期，抑郁症状很常见，采用抗抑郁药或胆碱酯酶抑制剂治疗可能有效。常使用选择性五羟色氨再摄取抑制剂(SSRIs)，该类药物的抗胆碱能副作用很轻。让家人和照料者一起参与行为障碍的管理，是至关重要的。少量的镇静剂对失眠可能有帮助。小剂量的氟哌啶醇(0.5～2mg)可以用来控制精神激动。早期可以用记笔记和张贴提示板等方法来帮助提示记忆功能。厨房、浴室、卧室需要做安全评估。患者最终必须停止开车。因无法找到照料者是很常见的事情，可能必须到疗养院去安度余生。地方和国家的支援组织(AD及其相关疾病协会，ADRDA)是很有价值的资源。

痴呆的其他原因

血管性痴呆 典型者为多次卒中样发作后发展为痴呆(多发脑塞性痴呆)，极少见者以缓慢进展的方式发展为痴呆(弥漫性脑白质病，或Binswanger病)。不同于AD，血管性痴呆常有明显的神经系统局灶性体征(例如，轻偏瘫)。

额颞叶痴呆 占痴呆总数的10%，非常的不均一；患者可一起出现失抑制、痴呆、失用、帕金森综合征和运动神经元病的表现。本病可散发或有遗传性。一些家族性的病例是由于17号染色体上的tau蛋白基因的内含子突变引起；治疗主要是对症疗法，尚无可以减慢疾病的发展或改善认知功能的疗法。额颞叶痴呆的伴随症状抑郁、贪食症、强迫症、易激惹等，可应用SSRIs治疗。

路易体痴呆 以视幻觉、帕金森综合征、波动性意识改变和摔倒为特点。痴呆可出现在帕金森综合征之前或之后。路易小体是神经细胞胞浆内的包涵体。抗胆碱酯酶复合物、最大程度的改善运动功能训练计划、抗抑郁药治疗抑郁症状、小剂量的抗精神病药可以缓解精神症状，这些可能有助于改善症状。

正常颅压脑积水(NPH) 表现为步态障碍(步态失调或失用)、痴呆和尿失禁。脑室分流术后30%～50%的患者步态可以改善，但是痴呆和尿失禁往往不会改善。

HUNTINGTON病 舞蹈、行为障碍、额叶/执行功能障碍是此病的特征。典型者在40～60岁发病，但任何年龄均可发病。本病为常染色

体显性遗传，是由于三核苷酸重复扩增所致，其基因编码为 huntingtin 蛋白(protein huntingtin)。遗传检测结合遗传学咨询可以确定诊断。行为和运动障碍主要是对症治疗；SSRIs 可能有助于抑郁症状的改善。

（刘扬 高旭光 译）

191 帕金森病

临床表现

帕金森综合征包括震颤、强直、运动迟缓、特征性的步态和姿势异常；许多疾病都可伴有帕金森综合征。帕金森病(Parkinson's disease，PD)是一种特发性帕金森综合征，没有更广泛的神经系统受累的证据。在美国，PD 的发病超过一百万人(55 岁以上者的患病率约为 1%)。发病高峰在 60 岁左右(范围 35～85 岁)；病情进展期 10～25 年。静止性震颤(4～6Hz，手呈"捻药丸样动作")；紧张时加重。当手抵抗重力运动时，也可能会出现较快频率的"动作性震颤"(7～8Hz)。震颤通常局限于某一肢体或身体的一侧。其他的一些表现：强直("齿轮样"——被动运动时肌张力呈齿轮样的阻力升高)，运动迟缓(自主运动缓慢)，面无表情，呆滞(面具脸)，伴有瞬目减少，声音降低，流涎，快速轮替运动障碍，小书症(字迹变小)，行走时手臂摆动减少，行走时"驼背"姿势，步态拖沓，行走时启动或停止困难，整体转身困难(转身时需要小步幅多次进行)，向后退(易于向后倒)。PD 的非运动系统表现包括抑郁和焦虑、认知功能损害、睡眠障碍、内在不安感，嗅觉丧失(anosmia)及自主神经功能障碍。晚期 PD 患者，常见智能和行为进行性退化、吸入性肺炎及褥疮(由于不活动所致)。肌力、腱反射和感觉系统检查正常。诊断主要依靠病史和体格检查；神经影像学、脑电图、脑脊液检查通常为正常老年改变。

病因学

中脑黑质致密部色素神经元变性，导致向纹状体输入的多巴胺缺乏；神经内嗜酸性包涵体颗粒的聚集(路易氏体)。细胞死亡的原因不清，可能与自由基的产生和氧化应激有关。存在少数遗传形式的帕金森综合征；这其中大部分是由于 α-共核蛋白(α-synuclein)或 parkin 基因突变引起的。早发的 PD 提示可能为遗传性的 PD。

鉴别诊断

帕金森综合征的特点可出现在下列疾病中：抑郁(缺少语音顿挫和面部运动)；特发性震颤(肢体抵抗重力时出现高频震颤、头颤、饮酒后

改善)；正常颅压脑积水(步态异常、痴呆、尿失禁)；Wilson 病(发病年龄早、Kayser-Fleischer 环、血清铜降低、血浆铜蓝蛋白降低)；亨廷顿病(家族史、舞蹈、痴呆)；多系统萎缩(早期尿失禁、体位性低血压、构音障碍)；路易体痴呆(早期幻觉、行为异常)；进行性核上性麻痹(早期平衡障碍、易跌倒、向下凝视麻痹)。

Rx 治疗

治疗目标是维持功能和避免药物诱导的并发症。在 PD 的初始治疗前，排除帕金森综合征的其他原因不都总是可能的。在疾病的早期，运动迟缓、震颤、强直、姿势异常等对治疗有一定的效果；而认知症状、语音低微、自主神经功能障碍、平衡困难对治疗反应差。

初始治疗　当症状影响到生活质量时，开始使用拟多巴胺作用的药物进行治疗。PD 早期，多巴胺激动剂单药治疗耐受良好，并且可以减轻后期治疗相关性并发症发生的风险，诸如运动波动及运动障碍(通常左旋多巴治疗 5 年以上 50%的患者会出现)。运动波动是指给药间期帕金森综合征的体征出现过度的加重与缓解。运动障碍是指舞蹈样或肌张力障碍的运动，可能出现在药物剂量的高峰期，也可以出现在药物的剂首和剂尾。多巴胺受体激动剂单药治疗时采用的剂量要高于作为左旋多巴辅助用药时使用的剂量(表 191-1)；为避免副作用应缓慢加量。多巴胺受体激动剂单药治疗开始后 1～3 年内，大部分患者需要添加左旋多巴或其他药物。多巴胺代谢的前体左旋多巴是目前 PD 最有效的治疗方法。

多巴胺激动剂　与左旋多巴相比，多巴胺激动剂作用时间更为持久，因此对多巴胺受体的刺激更为均一。可以单独使用，也可以作为卡比多巴/左旋多巴的辅助用药。多巴胺激动剂还可以和抗胆碱能药物及金刚烷胺联合用药。对于运动迟缓和步态异常，多巴胺激动剂疗效较好，而对于震颤则疗效欠佳。副作用包括恶心、体位性低血压、精神症状、日间镇静及偶尔出现突发睡眠。表 191-1 提供了这些药物的剂量及使用指南。

卡比多巴/左旋多巴复方制剂　卡比多巴/左旋多巴复方制剂类型有：常规立即释放(IR)复方制剂(息宁，atamet 及其他；10/100mg；25/100mg；25/250mg)；控释(CR)复方制剂(息宁控释片 25/100mg；50/200mg)；新近上市的 Stalevo(为左旋多巴、卡比多巴和恩他卡朋三者的复方制剂)(见表 191-1)。Stalevo 是在立即释放(IR)型卡比多巴/左旋多巴中加入了 200mg 的恩他卡朋(entacapone，见下文)。卡比多巴可阻止左旋多巴外周脱羧形成多巴胺。最初使用左旋多巴常

表 191-1 帕金森病的左旋多巴复方制剂及多巴受体激动剂使用指南

	左旋多巴等效剂量(mg)	上市剂型剂量(mg)	起始量	其他说明
卡比多巴/左旋多巴(典型的起始用药剂量)				
卡比多巴/左旋多巴 IR 25/100	100 (anchor dose)	10/100 25/100 25/250	25/100; 0.5 片 tid	靶剂量=3～6 25/100 片/d
卡比多巴/左旋多巴 CR 50/200	150	25/100 50/200	50/200; 1 片 bid/tid	进食时服用生物利用度提高;掰开丧失缓释作用
卡比多巴/左旋多巴/恩他卡朋 25/100/200	120	12.5/50/200 25/100/200 37.5/150/200	25/100/200 1 片 bid/tid	不能掰开服用

	DA 等效 LD 剂量 (mg)[a]	上市剂型 (mg)	近似靶剂量			其他说明
			起始剂量 mg	单药治疗 mg/d	LD 合用 mg/d	
多巴胺激动剂(DA)						
非麦角类						
罗平尼咯	5	0.25,0.5 1,2,3,4,5	0.25tid	12～24	6～16	肝脏代谢;可能有药物间相互作用;偶可出现突然睡眠

续表

	DA 等效 LD 剂量 (mg)[a]	上市剂型 (mg)	近似靶剂量			其他说明
			起始剂量 mg	单药治疗 mg/d	LD 合用 mg/d	
普拉克索	1	0.125,0.25,1,1.5	0.125tid	1.5～4.5	0.375～3.0	肾代谢;肾功不全时调整剂量;偶可出现突然睡眠
麦角碱类						
培高利特	1	0.05,0.25,1.0,	0.05tid	1.5～6	0.3～3	心血管病极少报道;与非麦角类相比,少数报道"突然睡眠"
溴隐亭	2	2.5,5.0	1.25bid/tid	7.5～15	3.75～7.5	肺及腹膜后纤维化有极少报道;突然睡眠风险未有报道

[a]DA 等效 LD 剂量来自于临床试验,可能与这些化合物体外结合性质并不相关

注释:LD 左旋多巴(加入卡比多巴);IR 迅速释放;CR 缓慢释放;DA 多巴胺激动剂

伴有恶心和直立性低血压(orthostasis)的症状。表191-1总结了这些药物的起始目标(initial target)剂量。推荐逐步增加剂量;在进食时服药可以减轻呕吐。

左旋多巴增敏剂 司来吉兰(selegiline)是一种选择性的不可逆的单胺氧化酶(MAO)B的抑制剂,单药治疗时有微弱的缓解症状作用,也可作为卡比多巴/左旋多巴的辅助用药。通常,司来吉兰可用作PD疾病的初始治疗,也可以作为辅助用药来缓解震颤或左旋多巴相关的疗效减退;用量为每次5mg,早餐及午餐时服用。副作用是失眠。老年或伴有心脏疾病的患者每天使用2.5mg低剂量的司来吉兰即可获益。司来吉兰是否具有神经保护作用还有争议。

儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂恩他卡朋(entacapone)和托卡朋(tolcapone)可通过阻断左旋多巴和多巴胺的酶降解,以此提高左旋多巴的疗效。恩他卡朋的作用优于托卡朋(有肝脏及血液系统的副作用)。当与卡比多巴/左旋多巴合用时,恩他卡朋和托卡朋可以减轻左旋多巴相关的疗效减退症状,增加患者日间处于"开"状态的时间。常见的副作用有胃肠道反应、多巴胺增高的表现,如运动障碍增加。每次服用卡比多巴/左旋多巴可同时服用200mg的恩他卡朋。托卡朋的用量为50～200mg,每日三次。

抗胆碱能药物和金刚烷胺也都是有效的辅助用药。抗胆碱能药物(安坦,2～5mg,每日三次;苯甲托品,0.5～2mg,每日三次)对控制静止性震颤和肌张力障碍效果明显;金刚烷胺可将药物导致的运动障碍减少70%。金刚烷胺的作用机制不清(100mg,每日两次),具有抗胆碱能、拟多巴胺能及谷氨酰胺拮抗剂的性质。在老年患者,金刚烷胺可能会加重意识模糊和精神异常。

外科治疗 对于难治性PD患者,可以考虑外科治疗。由于深部脑刺激手术的开展,毁损术(苍白球或丘脑毁损术)的使用明显下降。手术患者的选择至关重要,通常,非典型帕金森患者的治疗效果不理想。手术的适应证包括(1)诊断为特发性帕金森病;(2)对左旋多巴治疗有明确的效果;(3)存在严重的难治性的PD症状,和/或(4)药物导致的运动障碍和疗效减退。手术的禁忌证有非典型PD、认知功能损害、严重的精神疾病、其他一些具体的共存疾病及高龄(相对禁忌)。对左旋多巴治疗反应差的患者很难在手术治疗中获益。

192 共济失调障碍性疾病

临床表现

症状和体征可能包括步态不稳、眼震、构音障碍(顿挫样言语)、肢体运动不协调、意向性震颤(即运动时出现)和张力减退。鉴别诊断:眩晕伴有的步态不稳与小脑疾病的步态不稳类似,但眩晕的患者有头部运动幻觉、头昏或头重脚轻感。感觉性失调也和小脑疾病类似;在感觉性失调,当视觉输入停止时,患者的平衡障碍明显加重(Romberg 征)。极少见的情况下,双下肢近端无力也能出现类似于小脑性共济失调的表现。

诊断思路

根据共济失调是对称性的还是非对称性的以及时间过程,可以将共济失调的病因进行最恰当的按组分类(表 192-1)。区别共济失调是孤立出现还是多系统性神经功能障碍性疾病的部分表现,这也很重要。急性对称性共济失调通常由药物、毒素、病毒感染引起,或者是一感染后的症候群(尤其是水痘)。亚急性或慢性对称性共济失调的原因有甲状腺功能低下、维生素缺乏、感染(Lyme 病、脊髓痨、朊蛋白病)、酒精、其他毒素或遗传(见下文)。免疫介导的进行性共济失调与抗-麸朊(anti-gliadin)抗体有关;小肠活检可发现麸质肠病引起的绒毛萎缩。45 岁后出现的进行性非家族性小脑性共济失调提示副肿瘤综合征,可能为亚急性皮质小脑变性(卵巢、乳腺、肺脏、霍奇金病),或者眼阵挛-肌阵挛(神经母细胞瘤、乳腺、肺脏)。

单侧共济失调提示同侧小脑半球或其联系纤维的局灶性病变。卒中是急性单侧共济失调的一个重要原因。小脑出血以及小脑梗死后水肿的占位效应可压迫脑干结构,产生意识改变及同侧的脑桥体征(瞳孔缩小、侧向凝视或外展神经麻痹、面肌麻痹);肢体共济失调可能并不明显。其他产生非对称性或单侧共济失调的疾病包括肿瘤、多发性硬化、进行性多灶性白质脑病(免疫缺陷状态)及先天畸形。

遗传性共济失调

遗传方式可以为常染色体显性、常染色体隐性及线粒体遗传(母系遗传);现在确认的疾病已经超过 30 多种。Friedreich 共济失调最为常见;常染色体隐性遗传,25 岁之前起病;共济失调伴有腱反射消失、足趾上翘、震动觉和位置觉减退、心肌病、杵状趾及脊柱侧弯;与“frataxin”基

表 192-1　小脑性共济失调的病因

对称性和进行性小脑体征			局灶性和同侧性小脑体征		
急性（数小时到数天）	亚急性（数天到数周）	慢性（数月到数年）	急性（数小时到数天）	亚急性（数天到数周）	慢性（数月到数年）
中毒：酒精、氯化锂、苯妥英、巴比妥（阳性家族史和毒物学检查） 急性病毒性小脑炎（脑脊液支持病毒性感染） 感染后综合征	中毒：汞、溶剂、汽油胶水；细胞毒性化学药物 酒精-营养性（维生素 B_1 和 B_{12} 缺乏） Lyme 病	副肿瘤综合征 抗-麸朊抗体综合征 甲状腺功能低下 遗传性疾病 脊髓痨（三期梅毒） 苯妥英中毒	血管性：小脑梗死、出血或硬膜下血肿 感染性：小脑脓肿（在 MRI/CT 上有占位效应，支持病变诊断的阳性病史	肿瘤性：小脑胶质瘤或转移瘤（MRI/CT 上可见肿瘤） 脱髓鞘：多发性硬化（病史、脑脊液和 MRI 支持） AIDS 病相关性多灶行白质脑病（HIV 检测和 AIDS 的 $CD4^+$ 细胞计数阳性）	继发于血管损伤或脱髓鞘的稳定性胶质增生（超过数月后 MRI/CT 上（稳定的损伤）先天性疾病 Chiari 或 Dandy-walker 畸形（MRI/CT 上可显示畸形）

因内含子三核苷酸重复序列的扩展有关；还有一种形式的 Friedreich 共济失调与维生素 E 缺乏有关。常见的显性遗传性共济失调有脊髓小脑性共济失调(SCA)1(橄榄桥小脑变性；“atxin-1”基因)及 SCA3 (Machado-Joseph 病)；两者都可能伴有脑干和/或锥体外路体征；SCA3 可能还会伴有肌张力障碍和肌萎缩；每种疾病的基因都在编码区包含不稳定的三核苷酸重复序列。

评价

诊断步骤由共济失调的性质所决定(表 192-1)。如果是对称性共济失调，通常进行药物或毒理学的筛查；维生素 B_1、B_{12} 和 E 水平测定；甲状腺功能检查；梅毒及 Lyme 氏病抗体检查；抗-麸朊抗体；副肿瘤综合征抗体(见第 81 章)及脑脊液检查。许多种类的遗传性共济失调可以进行遗传检测。对于单侧或非对称性共济失调，应首先考虑进行 MRI 或 CT 脑扫描检查。

Rx 治疗

甲状腺功能低下、维生素缺乏、感染引起的共济失调是可以治疗的。类感染性共济失调可以使用糖皮质激素进行治疗。进食不含麸质的食物可以改善抗麸朊抗体及麸质肠病引起的共济失调。副肿瘤综合征引起的共济失调治疗效果差，但是一些患者在去除肿瘤或进行免疫治疗后能够得到改善(见第 81 章)。维生素 B_1、B_{12} 缺乏的患者应该补充维生素的水平。众所周知，苯妥英和酒精对小脑功能有危害作用。因此，无论何种共济失调的患者都应该避免接触这些物质。对任何的常染色体显性遗传性共济失调没有被证明是有效的疗法。在 Friedreich 共济失调的患者中，初步证据表明艾地苯醌(idebenone)，一种自由基清除剂，可以改善心肌肥厚；但是并没有证据表明该药可以改善神经系统功能。离子螯合剂和抗氧化类药物对 Friedreich 共济失调的患者存在潜在的危害，可能会增加心肌损伤。小脑出血和其他一些后颅凹的占位性病变可能需要外科手术治疗，以防致命的脑干受压。

193 ALS 和其他运动神经元病

病因

肌萎缩性侧索硬化(ALS)是最常见的运动神经元病(表 193-1)。ALS 是由于包括脊髓前角细胞、脑干运动神经核及运动皮质在内的各级中枢神经系统运动神经元的变性所引起。家族性 ALS(FALS)是常

染色体显性遗传病，约占全部 ALS 患者的 5%～10%。

表 193-1 散发性运动神经元病

慢性
上下运动神经元同时受累
肌萎缩性侧索硬化
上运动神经元受累为主
原发性侧索硬化
下运动神经元受累为主
伴有传导阻滞的多灶性运动神经病
伴有病变蛋白血症或癌症的运动神经病
运动受累为主的周围神经病
其他
伴有其他的变性疾病
继发性运动神经元病(见表 193-2)
急性
脊髓灰质炎
带状疱疹
柯萨奇病毒

表 193-2 运动神经元病的病因和检查方法

诊断性分类	检查方法
结构性损伤	头部(包括枕骨大孔)
矢状位旁或枕骨大孔肿瘤	及颈部脊柱 MRI[a]
颈椎病	
Chiari 畸形或瘘管	
脊柱动静脉畸形	
感染	脑脊液检查，培养[a]
细菌性—破伤风，Lyme 病	Lyme 抗体[a]
病毒性—脊髓灰质炎，带状疱疹病毒	抗病毒抗体滴度检查
逆转录病毒性脊髓病	HTLV-1 滴度
中毒，物理因素	
毒素-铅，铝，其他	24 小时尿重金属检查[a]
药物-士的宁，苯妥英钠	血清重金属检查[a]
电休克，X 线照射	
免疫机制	全血细胞计数[a]
浆细胞恶病质	血沉[a]
自身免疫性多神经根神经病	蛋白免疫电泳[a]

续表

诊断性分类	检查方法
伴有传导阻滞的运动神经元病	抗 GM1 抗体[a]
副肿瘤	抗-Hu 抗体
副癌性/淋巴瘤	MRI 扫描，骨髓活检
代谢性	
低血糖	快速血糖，包括钙离子在内的常规化学检查[a]
甲状旁腺功能升高	PTH，钙，磷
甲状腺功能亢进	甲状腺功能[a]
叶酸，维生素 B_{12}，维生素 E 缺乏	叶酸，维生素 B_{12}，维生素 E 水平[a]
吸收障碍	24 小时大便脂肪，胡萝卜素，凝血酶原时间
线粒体功能障碍	禁食后乳酸，丙酮酸，氨水平；线粒体 DNA 分析
遗传性生化障碍	
超氧化物歧化酶 1 基因突变	全血细胞 DNA 分析
雄激素受体缺陷（Kennedy 病）	雄激素受体基因中异常的 CAG 插入
己糖胺酶缺乏	溶酶体酶筛查
婴儿（α-葡萄糖苷酶缺乏/Pompe 病）	
高脂血症	脂质电泳
高氨基酸尿	尿和血清氨基酸
甲基巴豆酰甘氨酸尿	脑脊液氨基酸

[a] 代表应该在所有病例中都进行的研究

注释：HTLV，人类嗜 T 淋巴细胞病毒；PTH，甲状旁腺激素

临床表现

通常在中年起病，进行性加重，多数患者 3～5 年内进行性加重致死。早期常见的症状为手部及双臂无力，肌肉萎缩、僵硬、抽筋和肌肉抽动。双下肢受累程度较双上肢轻，通常伴有双下肢的僵硬、抽筋和无力。脑干受累的症状包括构音障碍和吞咽困难。

体格检查

下运动神经元病导致肌肉无力和萎缩，手的固有肌肉通常最早受

累，以后变成泛化。受累肌肉可出现肌束颤动，在舌肌可见肌纤维颤动。无力、萎缩的肢体如果出现腱反射升高、痉挛、足趾上抬，提示上运动神经元受累。脑干病变可产生舌肌萎缩；表现为发音不清、发声困难、吞咽困难及假性球麻痹（如强哭强笑）。ALS还有一些重要的特点：智能不受损害，不伴有感觉异常及无直肠、膀胱功能障碍。

实验室检查

EMG提供了广泛的肌肉失神经支配的证据，而不是局限于个别周围神经或神经根区域。脑脊液通常为正常。肌酶（如CK）可能升高。对超氧化物歧化酶1（SOD1，约占家族性FALS的20%）及其他基因中的少见突变可以进行遗传学检测（表193-2）。肺功能检查可能有助于治疗通气障碍。

一些类似ALS的继发性运动神经元障碍性疾病是可以治疗的（表193-2）。所有患者都要进行仔细的筛查以排除这些疾病。通常需要作MRI或CT-脊髓造影以排除枕骨大孔或颈部脊柱的压迫性病变。当病变仅累及下运动神经元时，应该和伴有传导阻滞的多灶性运动神经病相鉴别（MMCB）。类似ALS的广泛受累的下运动神经轴索型神经病有时与造血系统疾病如淋巴瘤相关；如果血清中M蛋白升高，应考虑立即进行骨髓活检。Lyme病也可以引起轴索型下运动神经病。偶尔，其他类似ALS的可治性疾病有慢性铅中毒及甲状腺毒性。

并发症

通气肌无力可导致呼吸功能不全；吞咽困难会导致吸入性肺炎，能量摄入障碍。

Rx 治疗

没有有效的治疗方法能够阻止ALS。力鲁唑可使存活期轻微延长；一项试验表明，服用力鲁唑（100mg/d）组18个月存活率与服用安慰剂组15个月的存活率相似。力鲁唑可能通过减少谷氨酸的释放，从而减少了由兴奋性氨基酸毒性造成的细胞死亡。力鲁唑的副作用有头晕、恶心、体重减轻及肝酶升高。另外还有一些药物的临床试验正在进行中，包括胰岛素样生长因子（IGF-1）、COX-2抑制剂塞来考昔（celecoxib）和米诺环素（minocycline）。各种康复的辅助措施可能会对ALS患者提供有力的帮助。足下垂夹板有助于行走，手指伸展夹板有助于加强紧握功能。呼吸支持可能维持生命，对于那些需要通气治疗但反对进行气管切开长期的患者，经鼻或经口短暂的正压通气（几周）可减轻高碳酸血症和低氧血症。使用产生人工咳嗽的设施也

是有益的，可以清洁气道并且预防吸入性肺炎的发生。当球部病变影响到咀嚼和吞咽功能时，可以进行胃部造瘘。当存在严重的球麻痹时，可以使用语音合成器提高语音。

肌萎缩联盟（www.mdausa.org）及 ALS 联盟在互联网上提供关于 ALS（www.alsa.org）的信息。

194 三叉神经痛，贝尔麻痹和其他颅神经障碍性疾病

视力和眼球运动障碍性疾病已在第 40 章和第 59 章中介绍；头昏和眩晕在第 39 章介绍；听力障碍性疾病在第 59 章介绍。

面部疼痛或麻木【三叉神经】（见图 194-1）

三叉神经痛（TIC DOULOUREUX） 唇、齿龈、面颊、下颌反复出现持续数秒或数分钟的阵发性剧痛（极少出现在三叉神经的眼支）。典型者在中年或老年发病。疼痛常常由触发点受刺激引起，查体不伴有感觉缺失。该病必须和其他原因如下颌、牙齿或窦病变引起的面部疼

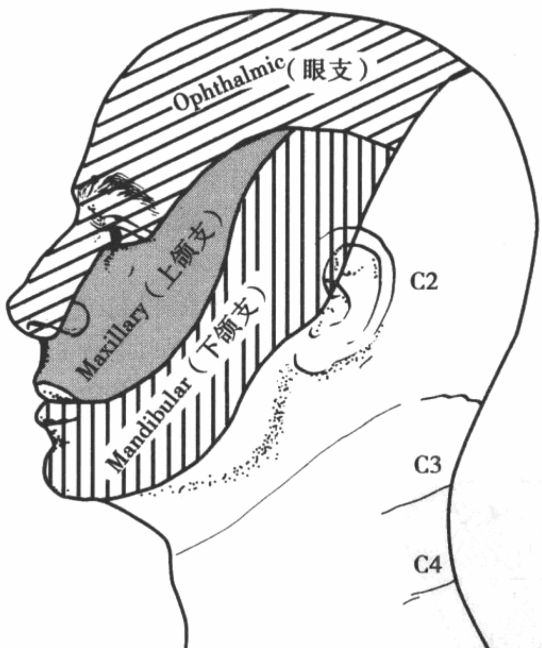


图 194-1 三叉神经三个主要的感觉分支包括眼神经、上颌神经和下颌神经

痛相鉴别。极少见的原因有带状疱疹或肿瘤。青壮年起病的患者要考虑到多发性硬化的可能性。

Rx 治疗

卡马西平治疗对50%～75%的患者有效。开始每天服用100mg卡马西平一次,进食时服用。以后每1～2天增加100mg直到疼痛(50%)出现了确切的缓解。大部分患者需要服用200mg,每日四次(qid)才能缓解。每日服用剂量>1200mg通常不会增加疗效。服用卡马西平后极少见的并发症为粒细胞减少。无效患者可试用苯妥英(300～400mg,qd)或巴氯芬(5～20mg,tid～qid)。药物治疗无效时,手术治疗可能奏效(热频或甘油注射病变处);在一些治疗中心,如果在靠近三叉神经的后颅凹附近发现扭曲的血管,推荐进行微血管减压术。

三叉神经神经病 通常表现为面部感觉丧失或者下颌肌肉无力。原因多种多样(见表194-1),包括中颅凹或三叉神经的肿瘤,颅底转移瘤,海绵窦病变(累及三叉神经的第一支和第二支)或眶上裂病变(累及三叉神经的第一支)

表194-1 三叉神经病变

核性(脑干)损害	三叉神经瘤
多发性硬化	带状疱疹
卒中	感染(来自于中耳炎或乳突炎)
延髓空洞症	周围神经病变
神经胶质瘤	鼻咽部肿瘤
淋巴瘤	创伤
神经节前病变	格林-巴利综合征
听神经瘤	Sjögren综合征
脑膜瘤	胶原-血管病
转移瘤	肉状瘤病
慢性脑膜炎	麻风病
海绵窦颈动脉瘤	药物(二脒草替,三氯乙烯)
三叉神经半月节(Gasserian)病变	特发性三叉神经病

面肌无力(面神经,第Ⅶ对颅神经)

要查找偏侧面肌无力的原因,包括前额肌肉及眼轮匝肌的无力。如果病变在中耳部分,舌前2/3的味觉丧失,并且可能有听觉过敏;如

果病变在内听道，可能会累及到听神经和前庭神经；脑桥病变往往会累及外展神经，皮质脊髓束常受累。如果周围神经病变未完全恢复，可能会出现受累肌群的连续性收缩（面部肌纤维抽搐）；试图选择性运动一组面肌时，全部的面部肌肉收缩（联带运动）；偏侧面肌痉挛；或者面部肌肉活动时出现异常流泪现象，例如在进食时出现（鳄鱼泪征）。

贝尔麻痹（BELL'S PALSY）　是最常见类型的特发性面神经麻痹；平均 60～70 人中有 1 人发病，各个年龄段均可发病。与Ⅰ型单纯疱疹病毒相关。12～48h 可发展为面部无力，有时发病之前耳后疼痛。可有听觉过敏。80％的患者在数周或数月内可以得到完全恢复；发病第一周表现为不完全面肌麻痹者是预后良好的征兆。

满足下列条件的患者可以做出临床诊断：(1)典型的临床表现；(2)无危险因素，或者既往没有引起面神经麻痹症状的其他原因；(3)外耳道无带状疱疹病变；(4)除面神经外其他神经系统检查正常。对于不能确诊为贝尔麻痹的患者可进行红血球沉降率、糖尿病检查、Lyme 抗体滴度、血管紧张素转化酶及胸片（怀疑类肉样瘤病时）或头部 MRI 扫描。

Rx 治疗

睡眠中使用纸带遮住上眼睑以保护眼睛。早期使用泼尼松（60～80mg/d，连续 5d，以后 5d 逐渐减量）似乎可以缩短恢复时间，轻微提高预后功能。发病前三天合并使用无环鸟苷（400mg，每天五次，连续 10d）和泼尼松可能会改善预后。

其他面神经障碍性疾病　Ramsay Hunt 综合征是由于膝状神经节的带状疱疹感染所致；与贝尔麻痹的鉴别是，咽部及外耳道疱疹以及经常累及听神经。听神经瘤常压迫到面神经。梗死、多发性硬化的脱髓鞘病变及肿瘤是常见的可以导致面神经损伤的脑桥病变。双侧面肌麻痹可能出现在格林-巴利综合征、肉样瘤病、Lyme 病和麻风病中。偏侧面肌痉挛可能与贝尔麻痹同时出现，原因可能为刺激性病变（如：听神经瘤、基底动脉瘤、或异常血管压迫神经）或者为一种特发性障碍性疾病。睑痉挛表现为双侧眼睑反复出现的不随意性痉挛，通常见于老年人，有时伴有面肌痉挛。可以自发消失。肉毒素注入眼轮匝肌可以治疗偏侧面肌痉挛或眼睑痉挛；每次治疗可以使痉挛缓解 3～4 个月，可重复注射。

其他颅神经病变

嗅觉障碍性疾病　嗅神经（Ⅰ）障碍性疾病的原因包括：气味到嗅

神经上皮的通路受损(传导性丧失),受体区域受损(感觉性丧失)或者中枢神经系统嗅觉通路受损(神经性丧失)。表194-2总结了嗅神经障碍性疾病的原因;年轻人的常见原因为头部创伤,老年人则为病毒感染。

表194-2 嗅觉功能障碍的原因

传导性丧失	神经性丧失
过敏性鼻炎	AIDS
细菌性鼻炎和鼻窦炎	酒精中毒
先天性异常	阿尔茨海默病
鼻肿瘤	吸烟
鼻息肉	抑郁
鼻中隔偏移	糖尿病
鼻手术	药物/中毒
病毒感染	亨廷顿舞蹈病
感觉性丧失	甲状腺功能低下
药物	Kallmann综合征
肿瘤	营养不良
放射性治疗	肿瘤
接触毒素	神经手术
病毒感染	帕金森病
	创伤
	维生素B_{12}缺乏
	锌缺乏

治疗

治疗过敏性鼻炎、细菌性鼻炎和鼻窦炎、息肉、肿瘤及鼻腔的结构异常通常可以恢复嗅觉。对于感觉神经性嗅觉丧失,还没有明确有效的治疗方法。幸运的是,这些患者常可以自发缓解。由于暴露于烟草气味或其他空气中有毒化学物质造成的嗅觉异常,通常在消除有害刺激后嗅觉功能可以恢复。

舌咽神经痛 这种形式的神经痛累及第九对颅神经(舌咽神经),有时第十对颅神经(迷走神经)也有一定程度的受累。喉部扁桃体窝阵发性剧痛,吞咽动作可以促发。未表明有感觉和运动神经功能的缺失。其他影响该神经的疾病有带状疱疹或颈静脉孔区域(当伴有迷走神经和副神经麻痹时)肿瘤或动脉瘤引起的压迫性神经病。

Rx 治疗

该病的治疗与三叉神经痛的治疗相似。通常，卡马西平为首选药物。如果药物治疗无效，手术治疗常常有效(如果有血管压迫的证据，可使用微血管减压术；或在颈静脉球实行舌咽神经、迷走神经的神经根切断术)。

吞咽困难和构音障碍 可能与迷走神经(第Ⅹ对颅神经)受损有关。单侧病变产生软鄂下垂，催吐反射消失，咽部外侧壁“窗帘样运动(curtain movement)”伴声音嘶哑、鼻音。可累及到迷走神经的疾病包括白喉、脑膜的炎症和肿瘤、延髓的肿瘤和血管病以及胸廓内病变引起的喉返神经压迫。与颅内障碍性疾病相比，主动脉弓动脉瘤、左房增大、纵隔和支气管肿瘤是孤立的声带麻痹最常见的原因。仍有相当一部分数量的喉返神经麻痹患者的病因为特发性。

如果出现喉部肌肉麻痹，首先应当确定病变的位置。如果为髓内病变，通常有其他脑干受累的体征。如果是髓外病变，通常有舌咽神经(Ⅸ)和副神经(Ⅺ)受累(颈静脉孔综合征)。如果病变位于颅外的腮腺后间隙，可能同时存在第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ颅神经麻痹以及 Horner 综合征。如果咽部、软腭没有感觉丧失，没有软腭无力或吞咽困难，病变在咽部分支起点的下方；咽部分支在颈部较高部位即从迷走神经中分离出来，因此病变的常见部位在纵隔。

颈部无力 副神经传导通路上任何部位的病变都可以导致副神经的孤立受累，造成胸锁乳突肌和斜方肌的麻痹。更为常见的是，副神经在颈静脉孔及出颅后与第Ⅸ、Ⅹ颅神经发生联合受累。与贝尔麻痹相类似，曾有过描述，存在一种特发型的副神经病；大多数患者得以恢复。

舌肌麻痹 舌下神经(Ⅻ)支配同侧舌肌。髓内病变如肿瘤、脊髓灰质炎可引起舌下神经核及其传出纤维受累，但是最常见的为运动神经元病。颅底部脑膜和枕骨(扁平颅底，Paget 病)的病变可能会压迫延髓外段或舌下神经管内的神经。可能会出现原因不明的舌下神经孤立病变。舌下神经支配中断后数周或数月可以出现舌肌的萎缩与肌纤维颤动。

多发性颅神经麻痹

首先应该确定病变位置位于脑干内还是脑干外。脑干表面的病变常连续累及相近的颅神经，仅仅在疾病晚期出现或者仅有轻度的感觉和运动长束受累。如果表现相反，提示病变在脑干内。脑干外多个颅神经受累的病因可能有糖尿病、创伤、感染或者非感染原因引起的脑膜炎；包括肉样瘤病、结核和 Wegener 肉芽肿在内的肉芽肿样疾病；肿瘤

以及大的囊状动脉瘤。纯运动障碍性疾病提示存在重症肌无力的可能。双侧面瘫常见于格林-巴利综合征。格林-巴利综合征(Fisher 变异型)及 Wernicke 脑病时可以发生眼肌麻痹。

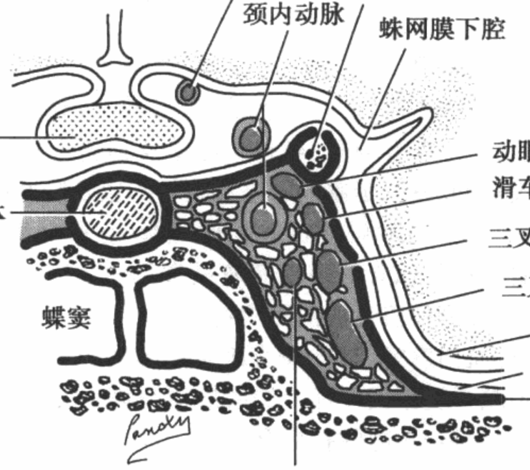


图 194-2 冠状位海绵窦的解剖图:图解颅神经与血管窦、颈内动脉(在该断面之前呈环状走行)及周围结构的相对位置

海绵窦综合征(图 194-2)常常危及生命。通常表现为眼眶或面部疼痛;眼眶肿胀和球结膜水肿;发热;眼球运动神经病;三叉神经病累及眼支(V_1),偶尔累及上颌支(V_2)。海绵窦血栓是海绵窦综合征最常见的病因,通常继发于眼眶蜂窝织炎或鼻窦炎症。其他的病因包括颈动脉瘤、颈动脉-海绵窦瘘(可能出现眼眶血管杂音)、脑膜瘤、鼻咽癌、其他肿瘤或者特发性肉芽肿样疾病(Tolosa-Hunt 综合征)。对于感染性疾病患者,诊疗要点为立即输入广谱抗生素、进行脓腔引流以及明确病原体。原发性血栓形成的患者,抗凝治疗可能获益。为治疗颈动脉瘤或瘘,可能需要修复或闭塞颈动脉。糖皮质激素治疗 Tolosa-Hunt 综合征通常有效。

195 自主神经系统障碍性疾病

自主神经系统(ANS)(图 195-1)支配整个神经轴,并且遍及所有的器官系统,调节血压、心率、睡眠及膀胱直肠功能。自主神经系统的正常运行是维持生理活动的基础。因此,只有在自主神经功能受损时,我们才能意识到自主神经系统的重要性。

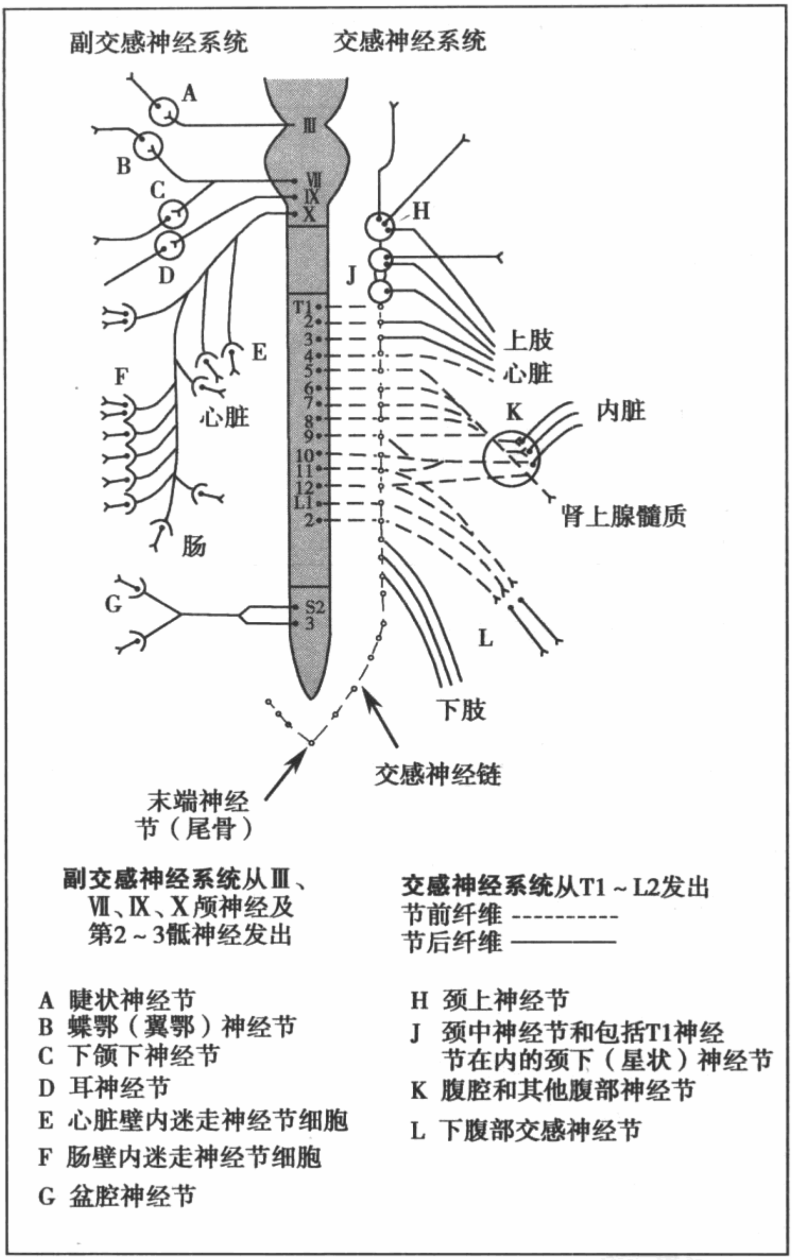


图 195-1　图示自主神经系统

ANS 概述

表 195-1 总结了 ANS 的主要特征。肌体对交感神经或副交感神经活化的应答常常是相反的；两个系统的部分活化产生了多个肌体功能的同时整合。

表 195-1 正常情况下自主神经系统活化的功能表现

	交感神经	副交感神经
心率	增加	降低
血压	增加	轻度降低
膀胱	扩约肌张力增加	排空(张力降低)
肠运动	活性降低	升高
肺	支气管扩张	支气管收缩
汗腺	出汗	—
瞳孔	扩张	收缩
肾上腺	儿茶酚胺释放	—
性功能	射精,性高潮	勃起
泪腺	—	流泪
腮腺	—	流涎

自主神经功能障碍的症状

尽管阳痿并不是自主神经衰竭的特异性表现,但男性中出现阳痿常预示自主神经功能衰竭,并且可先于其他症状数年出现。在男性和女性,尤其是中枢神经系统受累的患者,膀胱功能障碍可能会早期出现。胃肠自主神经功能障碍的典型表现为严重的便秘。由于肠内容物的快速转运、小肠运动活动不协调或者小肠稳态相关细菌的过量繁殖,偶尔也会出现腹泻。唾液分泌减少可引起进食困难,泪液分泌下降可能引起眼睛刺激症状。因为在正常情况下出汗对散热非常重要,偶尔无汗症可导致体温升高及血管扩张。在阳痿、膀胱功能障碍(尿频、排尿踌躇或尿失禁)、腹泻、便秘或出汗(多汗或少汗)改变的患者中,应该考虑有无自主神经功能障碍性疾病。

直立性低血压(orthostatic hypotension,OH)可能是自主神经功能障碍中最影响生活能力的表现。当血压降低引起脑灌注损害时,会造成晕厥(第38章)。其他压力反射损害的临床表现有卧位高血压、固定心率(与体位无关)、进食后低血压及夜间血压过度增加。许多OH患者在发病之前诊断过高血压。OH最常见的原因不是神经源性,但是必须和神经源性的疾病相鉴别。

诊断思路

症状性OH评价的第一步是要排除可治疗性的病因。病史中应询问是否应用可能会引起OH的药物(例如:利尿剂、抗高血压药、抗抑郁药、吩噻嗪、乙醇、镇静剂、胰岛素、巴比妥酸盐、钙通道拮抗剂)。然而,

服用药物后引发的 OH 可能就是潜在的自主神经功能障碍性疾病的首发征兆。病史可能会揭示某些症候群的基础病因（例如：糖尿病、帕金森病）或者特异性的基础发病机制（例如：心脏泵衰竭、血管内容量降低）。应询问临床症状与进食（内脏淤滞，splanchnic pooling）、在早晨觉醒时站立姿势（standing on awakening）（血管内容量耗竭）、周围温热环境（血管扩张）或者锻炼（肌肉小动脉血管扩张）的关系。

体格检查包括立卧位的脉搏和血压。OH 定义为站立 3min 内收缩压持续降低≥20mmHg 或舒张压持续降低≥10mmHg。在非神经源性的 OH（例如：低血容量），血压降低时伴有心率代偿性加快，心率增加>15 次/min。如果自主神经受到紧张性刺激时（例如进食、热浴、锻炼）患者 OH 加重或促发 OH，提示为神经源性的 OH。神经系统的功能评价应当包括精神状态检查（排除神经系统变性病），颅神经检查（进行性核上性麻痹的下凝视损害），瞳孔异常（Horner 或 Adie 氏瞳孔），运动检查（帕金森病）和感觉检查（多发性神经病）。最初没有明确诊断的患者，在 1～2 年内随访进行神经系统检查及重复进行实验室检查可能会发现疾病进展的证据，据此能够做出特异性诊断。

自主神经功能测试

当病史和体格检查不能得出结论性的诊断时，自主神经功能测试有一定的帮助。深呼吸时心率的变化是一种测量迷走神经功能的方法。Valsalva 操作法测量心率和血压的变化，呼气压为 40mmHg 时维持 15s。计算方法是用 Valsalva 动作期间的最大心率除以 Valsalva 动作后最小的心率即为 Valsalva 比率。该比率反映了交感神经传出到血管以及整个压力受体反射弧的完整性。心搏倾斜试验（Tilt-table beat-to-beat）测量仰卧位、倾斜 80 度、直立位血压可用于评价不明原因晕厥的患者血压控制的体位性衰竭。

其他自主神经功能测试的实验包括定量的促汗轴索反射实验（QSART）、调温发汗实验（TST）以及寒冷升压实验。QSART 对离子电渗透作用导入的乙酰胆碱产生的发汗反应提供了一种定量、区域性的测量。TST 实验定量检测了身体前部表面对按标准升高的体温局域性的发汗反应。寒冷升压实验用于检测交感神经的输出功能。

自主神经系统功能障碍性疾病

自主神经系统功能障碍性疾病可能和中枢神经系统和/或周围神经系统的许多疾病同时伴发（表 195-2）。中枢神经系统疾病可以在多个部位引起自主神经功能障碍，如下丘脑、脑干或脊髓。多系统萎缩

表 195-2 自主神经疾病的临床分类

Ⅰ. 伴有大脑受累的自主神经功能障碍性疾病
- A. 与多系统变性相关
  - 1. 多系统变性:临床上自主神经功能衰竭表现突出
    - a. 多系统萎缩(MSA)
    - b. 伴有自主神经功能衰竭的帕金森病
    - c. 弥漫性路易体病(一些患者)
  - 2. 多系统变性:临床上自主神经功能衰竭表现不突出
    - a. 帕金森病
    - b. 其他椎体外系疾病(遗传性脊髓小脑萎缩,进行性核上性麻痹,皮质基底节变性,Machado-Joseph 病)
- B. 与多系统变性无关
  - 1. 主要由于脑皮质受累引起的功能异常
    - a. 额叶损伤引起尿/便失禁
    - b. 复杂部分性发作
  - 2. 边缘系统或边缘系统旁路回路功能障碍
    - a. Shapiro 综合征(胼胝体发育不全、多汗、低体温)
    - b. 自主神经性癫痫
  - 3. 下丘脑功能异常
    - a. Wernicke-Korsakoff 综合征
    - b. 间脑综合征
    - c. 精神抑制性恶性综合征
    - d. 5-羟色胺综合征
    - e. 致命性家族性失眠
    - f. 抗利尿激素综合征(ADH)(隐袭性糖尿病、ADH 分泌不当)
    - g. 体温调节紊乱(体温过高、体温过低)
    - h. 性功能紊乱
    - i. 食欲紊乱
    - j. 血压/心率和胃功能紊乱
    - k. Horner 综合征
  - 4. 脑干和小脑功能异常
    - a. 后颅窝肿瘤
    - b. 延髓空洞症和 Arnold-Chiari 异常
    - c. 血压控制异常(高血压、低血压)
    - d. 心率失常
    - e. 中枢性睡眠呼吸暂停
    - f. 压力反射衰竭
    - j. Horner 综合征

续表

Ⅱ. 伴有脊髓受累的自主神经功能障碍性疾病
- A. 创伤性四肢瘫
- B. 脊髓空洞症
- C. 亚急性联合变性
- D. 多发性硬化
- E. 肌萎缩侧索硬化
- F. 破伤风
- G. 僵人综合征
- H. 脊髓肿瘤

Ⅲ. 自主神经病
- A. 急性/亚急性自主神经病变
  1. 亚急性自身免疫性自主神经病变(泛自主神经病、泛自主神经失调症)
     - a. 亚急性自身免疫性自主神经病变
     - b. 格林-巴利综合征
     - c. 肉毒杆菌中毒
     - d. 卟啉病
     - e. 药物诱发的自主神经病变
     - f. 毒性自主神经病
- B. 慢性周围自主神经病变
  1. 远端小纤维病变
  2. 交感神经合并副交感神经衰竭
     - a. 淀粉样蛋白
     - b. 糖尿病自主神经病
     - c. 自身免疫性自主神经病变(副肿瘤和特发性)
     - d. 伴有自主神经功能衰竭的感觉性神经病
     - e. 家族性自主神经功能异常(Riley-Day 综合征)

(MSA)是包括自主神经功能衰竭(诊断需要包括 OH 和/或神经源性膀胱)在内的进行性神经系统变性病,与帕金森综合征(Shy-Drager 综合征)或橄榄桥小脑萎缩联合存在(第 192 章)。自主神经功能异常亦常见于晚期帕金森患者(第 191 章)。

脊髓损伤　可以伴有自主神经反射亢进,影响到肠、膀胱、性功能、体温调节或心血管功能。体温急剧的升高或降低可能是由于损伤平面以下不能对冷或热的刺激产生相应的感觉变化所致。膀胱压力、皮肤或肌肉的刺激可引起自主神经放电显著增加(自主神经反射异常)。触

压膀胱、插导尿管、导尿管阻塞或尿路感染引起的膀胱膨胀是一常见的、可纠正的触发自主神经反射异常因素。

周围神经病 影响到交感和副交感神经小的有髓或无髓纤维，是慢性自主神经功能不全最常见的原因（第197章）。糖尿病的自主神经功能受累，典型者一般在糖尿病发病的10年后出现，缓慢进展。糖尿病性肠神经病可导致胃轻瘫、恶心呕吐、营养不良和大便失禁。也可能出现阳痿、尿失禁、瞳孔异常和体位性低血压。QT间期的延长使猝死的风险增加。散发性或家族性淀粉样变性病都可发生自主神经病。典型患者表现为远端的痛性多发性神经病。在酒精性多发性神经病，只有当神经病严重的时候才会引起自主神经功能衰竭的症状。在格林巴利综合征，可能会出现严重的血压波动和心率失常。急性间歇性卟啉病（AIP）发作时伴有心动过缓、出汗、尿潴留和高血压。肉毒杆菌中毒伴有视物模糊、口干、恶心、瞳孔无反应、尿潴留和便秘。自身免疫性自主神经病表现为亚急性起病的自主神经功能衰竭，伴有OH、肠神经病（胃轻瘫、肠梗阻、便秘或腹泻）、无汗、干燥复征和强直性瞳孔。可能在病毒感染后发病；血清中出现神经节ACh受体抗体（A_3 AChR），一些患者似乎对免疫治疗有效。极少数表现为自主神经功能异常患者的病因为副肿瘤综合征，或者有遗传学基础（第81章）。直立性心动过速综合征（POTS）表现为直立位不耐受的症状，如呼吸短促、头重脚轻感以及运动耐力下降（伴有运动时心率增快，但血压不下降）。原发性多汗症影响到0.6%～1.0%的人群；通常的症状为手掌或脚底出汗过多。一般在青春期发病，症状倾向于随着年龄增大而改善。尽管本病没有危险性，在社交场合常令人尴尬。

复杂性局域性疼痛综合征（反射性交感神经营养不良-RSD）

复杂性局域性疼痛综合征（CPRS）Ⅰ型是一种局域性疼痛综合征，通常发生在创伤后。可出现异常性疼痛（将非疼痛性刺激感受为疼痛性刺激）、痛觉过敏（对疼痛刺激产生过度的反应）和自发性疼痛。症状与最初创伤的严重程度无关，而且并不局限于单一的周围神经的分布区。CPRSⅡ型是周围神经损伤后出现的一种局域性疼痛，通常为一大的神经主干损伤。自发性疼痛最初在受累神经支配区域出现，但最终可能会扩散到神经分布区之外。

CPRSⅠ型（RSD）临床上分为三期：(1)肢体远端疼痛和肿胀，触痛的关节局部温热或水肿；出汗及毛发增多；(2)皮肤变冷、变薄、发亮；(3)皮肤或皮下组织萎缩伴肢体屈曲挛缩。

早期通过物理治疗进行运动或者简短疗程使用糖皮质激素对于CPRSⅠ型的治疗可能有益。其他的治疗还有使用肾上腺素阻滞剂、

NASIDs、钙通道阻滞剂或者苯妥英。星状神经节阻滞是一种常见的有创性的治疗方法，通常可以使疼痛得到短期缓解。但是，反复使用神经节阻滞的疗效还不确定。

Rx 治疗

尤为重要的是要去除引起或加重自主神经功能异常症状的药物，改善下列状态。例如，OH 可能与肾素-血管紧张素转化酶抑制剂、钙通道阻滞剂、三环类抗抑郁药、左旋多巴、酒精或胰岛素有关。表 195-3 总结了非药物性的治疗方法。应当摄入足量的食盐和液体使得 24h 内产生 1.5～2.5L 的尿液排出量(内含大于 170meq 的钠离子)。睡眠时床头抬高可以使夜间卧位高血压的影响降至最小程度。避免长期躺着休息。建议患者在早晨试图站起之前，坐在床边双腿悬摆几分钟。有压缩力的服装如压缩袜或腹带可能有益。必要时应该使用促红细胞生成素纠正贫血；血管内液体容量增多且伴有红细胞比容增高，可以加重卧位高血压。少量、多次、低碳水化合物饮食对进食后 OH 可能有效。

如果这些措施疗效欠佳，药物治疗可能是必要的。甲氧胺福林(Midodrine)是 α_1 直接激动剂，不通过血脑屏障。一般为 5～10mg 日三次口服，但是一些患者按递减剂量(例如；晨起时 15mg，中午 10mg，晚上 5mg)服药疗效最好。晚 6 点以后不应该服用甲氧胺福林。副作用包括瘙痒、令人不适的竖毛和卧位高血压。吡啶斯的明(Pyridostigmine)通过增强神经节传导(立位时效果最明显，卧位时最小)改善 OH，而不加重卧位性高血压。氟氢可的松(Fludrocortison，0.1～0.3mg 日二次口服)会减轻 OH，但是会加重体位性高血压。敏感的患者可能会出现液体超负荷、充血性心衰、卧位高血压或者低钾血症。

表 195-3　体位性低血压(OH)的初始治疗

对患者进行宣教：OH 的发病机制和应激因素
高盐饮食(10～20g/d)
高液体摄入(2L/d)
床头抬高 10cm(4 英尺)
维持姿势刺激训练
学习身体的对抗性调节措施
穿压缩力的服装
纠正贫血

(姜红　高旭光　译)

196 脊髓疾病

这类疾病可以是破坏性的,但如能早期诊断,很多脊髓疾病是可以治疗的(表196-1)。脊髓相关的解剖知识常常是正确诊断的关键(图196-1)。

表196-1 一些可以治疗的脊髓疾病

压迫性的
硬膜外,硬膜内和髓内的肿瘤
硬膜外脓肿
硬膜外出血
颈椎病
椎间盘脱出
创伤后椎体骨折或异位或出血的压迫
血管性的
动静脉畸形
抗磷脂综合征和其他高凝状态
炎症性的
多发性硬化包括视神经脊髓炎
横贯性脊髓炎
结节病
血管炎
感染性的
病毒性的:VZV、HSV-1和-2,CMV,HIV,HTLV-I,其它
细菌性和分支杆菌性的:包氏螺旋体,李斯特菌、立克次体,梅毒,其他
支原体肺炎性的
寄生虫性的:血吸虫病,弓形体病
发育性的
脊髓空洞症
脊髓脊膜膨出
脊髓拴系综合征
代谢性的
维生素 B_{12} 缺乏(亚急性联合变性)
肾上腺髓质神经病

注:VZV,水痘-带状疱疹病毒;HSV,单纯疱疹病毒;CMV,巨细胞病毒;HTLV,人类T淋巴细胞病毒

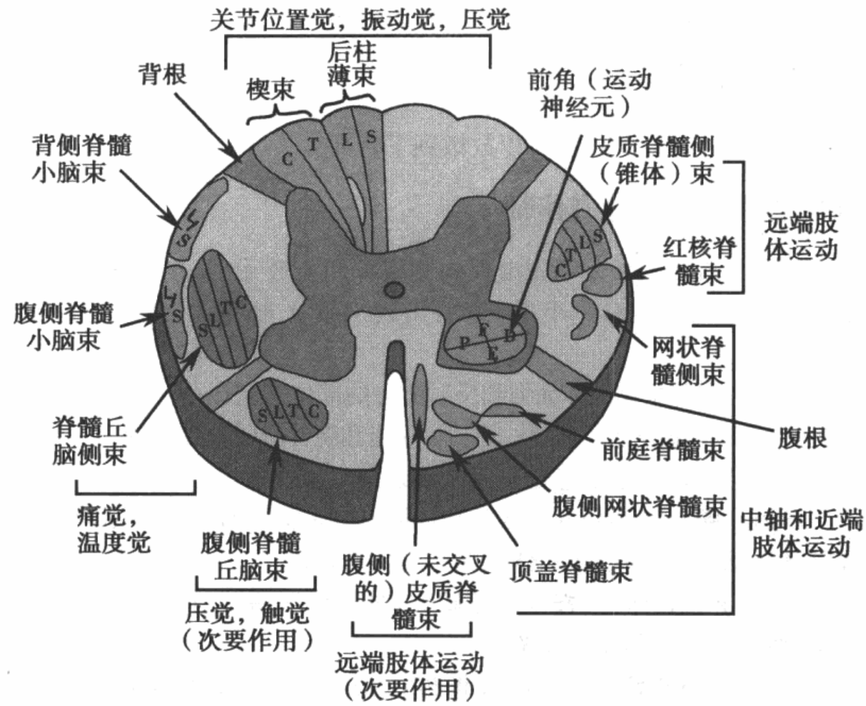


图196-1 脊髓的横断面，各部位的代表区域，主要的上行（左侧）和下行（右侧）通路图解。外侧和腹侧脊髓丘脑束（深绿色）为上行纤维，走在其神经支配身体的对侧 C，颈髓；T，胸髓；L，腰髓；S，骶髓；P，近端；D，远端；F，屈肌；E，伸肌

症状和体征

主要的体征是躯干部损伤平面以下的感觉缺失（"感觉平面"），伴有肢体无力和痉挛。

感觉症状　通常表现为感觉异常；可以从单侧或双侧足部开始，然后上升。针刺觉或振动觉的感觉平面经常与横贯性病变的位置有关。可在双侧肩部出现分离性的痛/温觉缺失（"马褂"或"脊髓空洞"的形式），或者表现为一侧的振动觉/位置觉缺失，另一侧痛/温觉缺失（Brown-Séquard 脊髓半切综合征）。

运动障碍　皮质脊髓束被破坏引起四肢瘫痪或截瘫，肌张力增高，腱反射亢进，Babinski 征阳性。急性严重性病变时，最初可表现为松弛性麻痹，反射消失（脊髓休克）。

节段性的体征　这些体征大致是病变水平的提示标记，例如：过度疼痛/痛觉过敏带，孤立的松弛性麻痹、萎缩或单个的腱反射消失。

自主神经功能异常　原发性尿潴留，如果伴有背部或颈部疼痛、肢

体无力和/或感觉平面，应高度怀疑脊髓病变。

疼痛 背部中线区域的疼痛有定位意义；肩胛间区疼痛可能是中段胸髓受压的首发征象；根痛则提示脊髓病变更靠近外侧部位；脊髓下段（脊髓圆锥）病变的疼痛可以放散到下背部。

脊髓节段平面的特有体征

枕大孔附近的病变 先出现同侧肩部和上肢无力，接下来是同侧下肢无力，然后，是对侧下肢，最后出现对侧上肢无力，伴有呼吸肌麻痹。

颈髓 最好根据肢体无力和反射消失的部位来定位；肩部（C5），肱二头肌（C5～C6），肱桡肌（C6），肱三头肌/手指和腕伸肌（C7），指屈肌（C8）。

胸髓 根据躯干部感觉平面的确认来定位。

腰髓 腰髓上部病变导致不能屈髋、伸膝，而下腰段损伤则影响足和踝部运动，表现为屈膝和伸大腿运动功能障碍。

骶髓（脊髓圆锥） 鞍区感觉缺失，早期出现膀胱/直肠功能障碍，阳痿；肌力在很大程度上保留。

马尾（下部脊髓发出的神经根丛） 病变位于L1椎体水平，脊髓末端以下，导致肢体肌松弛性麻痹，反射消失，非对称性的截瘫，膀胱直肠功能障碍和L1以下的感觉丧失；疼痛常见，并向会阴部或大腿部放散。

髓内和髓外症候群

脊髓功能障碍性病变可以是髓内（病变起源于髓内组织）的，也可以是髓外的（病变压迫脊髓或影响其血液供应）。髓外病变常引起根性疼痛，早期出现皮质脊髓束征或骶部的感觉丧失。髓内病变引起难以定位的烧灼样疼痛，皮质脊髓束征不明显，会阴部/骶部的感觉常常保留。

急性和亚急性脊髓疾病

诊断思路

最先考虑的是：识别可治疗的占位病变。这一范畴的疾病的常见原因包括肿瘤、硬膜外脓肿或血肿、椎间盘脱出或其他一些椎体的病理性改变。恶性肿瘤或脓肿导致的硬膜外压迫，在麻痹之前，经常先出现颈部或背部疼痛的警觉性体征、膀胱功能障碍和感觉症状。最初的诊断措施是在临床怀疑的水平行MRI检查，通常，适宜的做法是对整个脊柱做影像学检查，以查找附加的无症状性病变。一旦除外了压迫性病变，应考虑脊髓内在的、非急性压迫性病变的原因，主要有血管性、炎

症性和感染性病因。脑脊液检查对感染性和炎症性疾病很有帮助。

1. 肿瘤所致的脊髓压迫：大多数起源于髓外，是肿瘤转移至邻近的椎骨所致。几乎任何的肿瘤都有可能引发疾病：乳腺癌、肺癌、前列腺癌、淋巴瘤和浆细胞恶病质最为常见。胸髓最常受累。最初的症状往往是背部疼痛，卧位时加重，局部触痛先于其他症状数周出现。转移瘤导致的脊髓压迫是临床急症，一般来说，麻痹超过48h将很难逆转。治疗包括使用糖皮质激素（地塞米松，每日40mg）减轻间质性水肿，对引起症状的病变，尽早开始局部放疗，同时针对原发肿瘤的类型进行特定的治疗。硬膜内的肿瘤大多是良性的——硬脊膜瘤和神经纤维瘤；治疗方法是外科手术切除。

2. 脊髓硬膜外脓肿：三联征包括发热、脊柱局部疼痛和脊髓病（进行性的肢体无力和膀胱症状）；一旦出现了神经系统体征，脊髓压迫会迅速进展。2/3的感染是血源性传播；1/3是邻近皮肤感染扩散所致。免疫损害状态和静脉注射毒品是其危险因素。治疗方法包括紧急行椎板减压术和脓肿清创术，结合长时间抗生素治疗。

3. 脊髓硬膜外血肿：表现为局部或根性疼痛，继之出现各种脊髓的体征或马尾功能障碍表现。抗凝治疗、创伤、肿瘤或血恶病质都是些诱发病状；极少见的情况是腰椎穿刺或硬膜外麻醉的并发症。治疗以支持为主，外科手术清除血肿通常无太大的帮助。

4. 急性椎间盘脱出：与腰椎间盘脱出相比，颈椎和胸椎间盘脱出少见。

5. 脊髓梗死：脊髓前动脉梗死产生截瘫或四肢麻痹，感觉丧失常影响痛/温觉，而振动觉和位置觉保留（后者是由脊髓后动脉供血），伴有括约肌控制功能丧失。突然起病，或者在数分钟或数小时内迅速演变。伴随的一些情况包括：主动脉粥样硬化、主动脉夹层动脉瘤和低血压。治疗主要针对诱发因素。

6. 免疫介导的脊髓病：系统性红斑狼疮（SLE）患者中有1%发生急性横贯性脊髓病（acute transverse myelopathy，ATM），与抗磷脂抗体有关。另外的病因有Sjögren和Behcet综合征、混合性结缔组织病和p-ANCA血管炎。结节病可引起ATM，伴有脊髓的明显水肿、肿胀。脱髓鞘性疾病——视神经脊髓炎或多发性硬化（尤其在亚洲），都可表现为ATM；中度或重度症状的病例建议使用糖皮质激素，包括静脉注射甲泼尼龙后接泼尼松口服，血浆置换可能对一些难治性的病例有效（参见第189章）。另有一些ATM病例为特发性。

7. 感染性脊髓病：带状疱疹病毒是病毒中最常见的病原体；血吸虫病是世界范围的重要原因。

慢性脊髓病

1. 颈椎病性脊髓病：是老年人步履艰难的最常见病因之一。表现为颈部和肩部疼痛，根性上臂疼痛和进行性的痉挛性截瘫，伴有感觉异常以及振动觉丧失；晚期病例可出现尿失禁。上肢某一节段的腱反射常减弱。诊断最好通过 MRI 检查。治疗方法是外科手术(参见第 35 章)。

2. 血管畸形：是进行性和发作性脊髓病的一个重要的可治疗的病因。可发生于脊髓的任何节段；通过对比剂——增强的 MRI 来诊断，由选择性血管造影术来证实。通过闭塞主要的供血血管的介入栓塞法来治疗。

3. 逆转录病毒相关性脊髓病：HTLV-I 感染可引起慢性进行性的痉挛性截瘫，伴有不同程度的疼痛、感觉丧失和膀胱功能障碍；诊断通过检测血清中特异性的抗体。治疗以对症为主；进行性空泡性脊髓病也可见于 AIDS 的患者。

4. 脊髓空洞症：脊髓内空洞的扩大可导致进行性脊髓病；可独立存在或合并小脑扁桃体突入颈椎管(Chiari 1 型)。典型表现是颈、肩部和前臂或手的痛/温觉丧失，伴有上肢的反射消失、无力和进行性痉挛性截瘫；还可出现咳嗽性头痛、面部麻木或胸椎后凸。诊断靠 MRI；治疗方法是外科手术，效果通常并不满意。

5. 多发性硬化：脊髓常受累，也是进展型多发性硬化的主要致残原因。(参见第 189 章)。

6. 亚急性联合变性(维生素 B_{12} 缺乏)：手足感觉异常，早期振动觉/位置觉丧失，进行性痉挛性/共济失调性肢体无力，伴有周围神经病时可引起腱反射消失；可出现精神改变(“巨幼细胞性躁狂”)和视神经萎缩。诊断通过血清维生素 B_{12} 水平降低、同型半胱氨酸和甲基丙二酸升高以及 Schilling 试验(维生素 B_{12} 吸收试验)阳性来证实。治疗用维生素替代疗法。

7. 脊髓痨(三期梅毒)：可表现为撕裂样疼痛、步态失调、膀胱功能障碍和内脏危象。主要的体征有下肢腱反射消失、振动觉/位置觉受损、Romberg 征和阿-罗瞳孔，后者指瞳孔对光没有收缩反应，但调节反射存在。

8. 家族性痉挛性截瘫：有遗传基础的下肢进行性痉挛和无力；可以是常染色体显性或隐性遗传或 X-染色体连锁遗传。

并发症

膀胱功能障碍，同时泌尿道感染风险增加；肠蠕动功能障碍；褥疮；

高颈髓病变时机械性呼吸衰竭；阵发性高血压或低血压伴血容量改变；有害刺激引起严重的高血压和心动过缓反应、或膀胱或直肠扩张；静脉血栓形成和肺栓塞。

197　周围神经病包括格林-巴利综合征

周围神经病(PN)指任何原因引起的周围神经功能障碍性疾病。神经受累可以是单个的(单神经病)，或者是多发的(多神经病)；病理学改变可以是轴索性或脱髓鞘性。对可疑神经病变的患者诊断的方法见图 197-1。

多神经病

临床表现　典型的轴索性多神经病从远端足趾或足部的感觉症状开始(针刺感或烧灼感)；症状向心性蔓延至踝部，然后累及到小腿。跟腱反射消失。一旦感觉丧失达到膝水平，向近端蔓延至大腿时，就会出现手指麻木。这种形式导致了手套-袜套样分布的感觉和运动表现。病情进一步发展导致膝腱反射消失。轻触觉可能被感知为不适(异常性疼痛)，针刺刺激被感知为过度疼痛(痛觉过敏)。肢体无力和萎缩从远端向近端蔓延——最初为足趾背屈力弱，可能进展为双侧足下垂，手部骨间肌无力，或呼吸肌损害和括约肌功能障碍，严重病例需要机械通气。因成年起病的遗传性运动和感觉性神经病(HMSN Ⅱ)不是不常见，所以应追问有无神经病变的家族史。与轴索性神经病相比，脱髓鞘性神经病并不引起手套-袜套样的感觉功能缺失；而腱反射和肌力往往呈弥散性减弱，常常能触及增粗的神经。

诊断性评估　诊断要借助于分类即轴索性和脱髓鞘性神经病(表 197-1)以及从神经病的病程时间进行考虑(表 197-2)。当病史和体格查体不能明确诊断时，电生理诊断性检查(EDX)特别有帮助(见下面)。当考虑到血管炎、多灶性脱髓鞘、淀粉样变性、麻风病和结节病时，腓肠神经活检有意义。活检可导致足外侧的感觉丧失，极少见的情况还可引起活检部位形成一痛性神经瘤。远端对称性轴索性多神经病的实验室筛查包括 HbA_{1C}、红细胞沉降率(ESR)、血清蛋白/免疫电泳和维生素 B_{12}、BUN 和肌酐水平。其他的检查用于鉴别诊断；牢记很多全身性疾病、药物和毒素都能引起神经病，这一点至关重要。

电生理诊断　EDX 检查通常包括肌电图(EMG)和神经传导速度测定(NCSs)。EMG 包括记录肌肉中针状电极在静息和自主收缩时的电位。EMG 对鉴别肌病性和神经病性功能障碍性疾病最有价值。肌源性疾病以小的、短时程的多相肌肉动作电位为特点；相反，神经源性

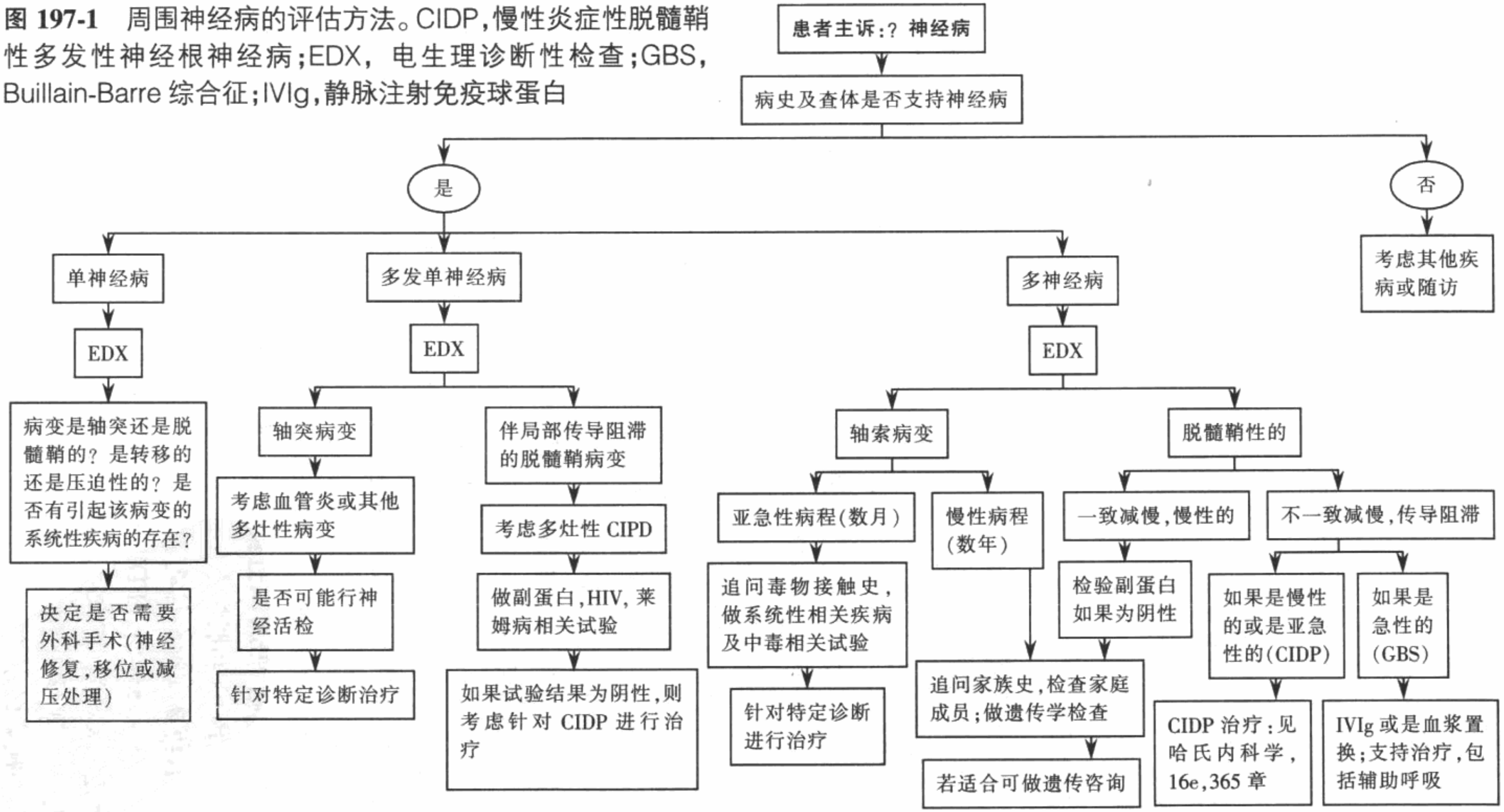


图 197-1 周围神经病的评估方法。CIDP,慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病;EDX,电生理诊断性检查;GBS,Buillain-Barre 综合征;IVIg,静脉注射免疫球蛋白

表 197-1　多神经病(PN)[a]

轴　索　性	脱　髓　鞘　性
获得性的	
糖尿病	糖尿病
尿毒症	癌肿
维生素 B_{12} 缺乏	HIV 感染
病危	淋巴瘤
HIV 感染	多发性骨髓瘤
莱姆病	良性单克隆性丙种球蛋白病(IgM)
淋巴瘤	
多发性骨髓瘤	急性炎症性脱髓鞘性多神经病(AIDP)
急性运动轴索性神经病	
药物:顺铂、肼苯哒嗪、异烟肼、甲硝唑、呋喃旦啶、苯妥英、维生素 B_6、长春新碱毒素:砷、铊、无机铅、有机磷酸盐良性单克隆性丙种球蛋白病(IgA,IgG)	慢性炎症性脱髓鞘性多神经病(CIDP) 白喉毒素 特发性的
特发性	
遗传性的	
HMSN Ⅱ[b]	HMSN Ⅰ
淀粉样的	HMSN Ⅲ
卟啉病	肾上腺髓质神经病
Fabry 病	异染性脑白质营养不良
血 β-脂蛋白缺乏症	Refsum 病
Friedreich 共济失调	遗传易感性压迫性麻痹
肾上腺髓质神经病	
共济失调性毛细血管扩张症	

[a] 不包括极少见的病因

[b] 遗传性运动和感觉神经病

表 197-2 多神经病诊断方面需要考虑的因素

多神经病的类型	时间病程	病　因
轴索性		
急性	数天到数周	大量中毒(砷;吸入剂) 卟啉病;格林-巴利综合征
亚急性	数周到数月	通常为中毒性的或代谢性的;排出毒物和治疗潜在的系统性疾病
慢性	数月到数年	<5 年,考虑中毒性的或代谢性的;>5 年,考虑遗传性的、糖尿病性的或异常蛋白血症的原因
脱髓鞘性		
急性	数天到数周	格林-巴利综合征;极少见的白喉或沙棘果中毒
亚急性	数周到数月	CIDP;上述提到的罕见中毒以及金硫葡糖或紫杉醇
慢性	数月到数年	很多可能包括遗传、炎症、异常蛋白血症、其他代谢性或中毒性原因

注:CIDP,慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病

疾病以肌肉失神经支配为特点。失神经支配的特点是运动单位的数目减少(如脊髓前角细胞及其轴突和运动终板及其受神经支配的肌纤维)。长期的肌肉失神经支配时,运动单位电位变大并且呈多相。这是由于失神经支配的肌肉纤维通过存活运动轴索处的轴索芽生形成侧支神经再支配的结果。倾向于失神经支配的其他一些 EMG 特征包括肌纤维颤动(单个失神经支配肌肉纤维的随机、不规律的放电)和肌束颤动(运动单位的随机、自发放电)。通过在两个或多个点电刺激运动或感觉神经来进行 NCSs 检查。脱髓鞘的 EDX 表现是神经传导速度(NCV)减慢、诱发复合动作电位的离散、传导阻滞(与远端刺激相比,神经的近端刺激时肌肉复合动作电位的波幅明显下降)以及远端潜伏期明显延长。相反,轴索性神经病以诱发复合动作电位的波幅降低伴有 NCV 相对保留为特征。

特殊的多神经病

1. 急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)或格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome,GBS)　是一种上升性的、通常是脱髓鞘的、运动重于感觉的多发性神经病,伴有腱反射消失、运动麻痹和脑脊液中总蛋白升高,细胞数不增加(蛋白-细胞分离)。超过 3/2 的患者有前驱

感染史，EBV 或其他一些疱疹病毒、空肠弯曲菌胃肠炎、HIV、其他病毒或支原体感染。通常在 2 周内肢体无力达高峰；可通过 EMG 检测到脱髓鞘改变。多数患者需要住院治疗；有 1/3 需要通气辅助。经过支持治疗有 85% 能痊愈或接近痊愈。静脉注射免疫球蛋白（IVIg）（2g/kg 给药 5 天以上）或血浆置换（每日 40～50mL/kg，治疗4～5 天）能显著缩短病程。糖皮质激素无效。GBS 的变异型包括 Fisher 综合征（眼肌麻痹、双侧面神经麻痹、共济失调、腱反射消失；与神经节苷脂 GQ1b 抗体相关）和急性运动轴索性神经病（比脱髓鞘性 GBS 的病情更严重，病程长；一些病例可检测到 GM1 抗体）。

2. 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病（*CIDP*） 一种慢性进行性或复发性的多发性神经病，以广泛的腱反射减弱或消失、弥散性肢体无力肌力、脑脊液蛋白升高而细胞数不增加为特征，EMG 可检测到脱髓鞘改变。病情迅速进展或行走有损害时就应当开始治疗。通常以 IVIg 开始治疗；大多数患者在间隔 6 周后需再治疗一疗程。其他的治疗选择包括血浆置换或糖皮质激素；对一些难治性病例，采用免疫抑制剂治疗（咪唑硫嘌呤、甲氨蝶呤和环磷酰胺）。

3. 糖尿病性神经病 典型表现是远端对称性的、感觉运动性、轴索性神经病，但会发生很多变异。脱髓鞘和轴索脱失混合改变较常见。例如孤立的外展或动眼神经麻痹，非对称性的下肢近端的运动神经病，躯干神经病，自主神经病，卡压（陷迫）性神经病的几率也有所增加（见下面）。

4. 多种单神经病（MM） 指神经多处的非连续性受累。1/3 的成人 MM 为获得性、可治疗性脱髓鞘病变。其余则有轴索病；其中 50%有血管炎——通常是由于结缔组织病引起。对于后一种情况，建议使用免疫抑制剂来治疗基础疾病（通常用糖皮质激素和环磷酰胺）。

单神经病

临床特点 单神经病通常由创伤、压迫或卡压所引起。感觉和运动症状局限在单一神经的分布区内——最常见于上肢的尺神经或正中神经，以及下肢的腓神经。其腕部的正中神经病（腕管综合征）和肘部尺神经病的临床特点支持保守治疗，这些特点为突然起病、无运动功能缺失、几乎没有或无感觉受损的表现（疼痛或感觉异常可能存在），EMG 检查没有轴索脱失的证据。如果是慢性病程（保守治疗无效）、有运动功能缺失和轴索脱失的电生理诊断证据，则考虑外科减压手术。肢体无力的形式、感觉脱失和保守治疗或手术治疗的选择，见表 197-3 所列。

表 197-3 常见的单神经病——临床表现与治疗

	正中神经	尺神经	腓总神经
部位	腕——腕管	肘——肘管或髁沟	膝——腓骨头
感觉丧失	掌侧;第1～3指±第4指	手掌内侧:第5指±第4指	足背 小腿外侧
运动无力	拇指外展 拇指对掌	食指外展 第5指外展	足背屈 足外翻
保守治疗	腕部夹板,NSAIDs	肘托 避免肘部外伤	避免直接压迫
手术治疗	腕横韧带切除	肘管减压;尺神经移位术	—

198 重症肌无力(MG)

是一种造成骨骼肌无力和易疲劳的自身免疫性神经肌肉障碍性疾病,由于自身抗体直接作用于神经肌肉接头处(NMJs)的乙酰胆碱受体(AChRs)所致。

临床表现

任何年龄均可发病。症状由活动诱发,全天可有波动。分布特点:头颅部肌肉(眼睑、眼外肌、面肌无力,鼻音或言语不清,吞咽困难);85%的患者有肢体肌肉受累(常为近端非对称性的)。反射和感觉正常。也可只限于眼外肌——尤其在老年患者。并发症有:吸入性肺炎(球部肌肉无力)、呼吸衰竭(胸壁肌肉受累),由于给予能引起神经-肌肉接头处阻滞效应的药物(四环素、氨基糖甙类、普鲁卡因、普萘洛尔、吩噻嗪类和锂盐)而使肌无力加重。

病理生理学

特异性的抗-AChR抗体导致NMJ处的AChRs数目减少。突触后膜皱褶变平或者"简化",导致神经肌肉传递的低效率。在肌肉重复收缩和持续收缩时,除本病所特有的突触后膜AChRs数目减少外,每次神经冲动(一种正常发生的现象)所释放的ACh数目也减少,导致病理性的疲劳。75%的患者有胸腺异常(65%为增生,10%为胸腺瘤)。其他自身免疫性疾病占10%;桥本氏甲状腺炎、甲状腺机能亢进,类风湿性关节炎、红斑狼疮和红细胞发育不全。

鉴别诊断

1. Lambert-Eaton 综合征(抗运动神经终板突触前膜钙通道的自身抗体)——ACh 释放减少;与恶性肿瘤有关或为特发性。
2. 神经衰弱——无力/疲劳,不伴有潜在的器质性疾病。
3. 青霉胺可引起 MG;停止用药数周至数月后症状消失。
4. 甲状腺机能亢进。
5. 肉毒杆菌中毒——毒素抑制突触前膜 ACh 的释放。
6. 颅内占位性病变导致的复视——压迫了支配眼外肌的神经。
7. 进行性眼外肌麻痹——见于线粒体障碍性疾病。

实验室检查

• 抗 AChR 抗体——与病情的严重程度无关;所有 MG 患者中有 80%该抗体阳性;单纯眼肌型中 50%阳性;抗体阳性有诊断意义。AchR 抗体阴性的全身型 MG 患者中,有 40%存在肌肉特异性的激酶(MuSK)抗体。

• 腾喜龙试验——一种短效的抗胆碱酯酶——寻找快速而短暂的肌力改善;存在假阳性(安慰剂效应,运动神经元病)和假阴性结果。

• EMG——低频(2～4Hz)重复刺激产生诱发的运动反应的波幅递减。

• 胸部 CT/MRI——查找胸腺瘤。

• 考虑到甲状腺及其他检查(例如,ANA),以发现相关的自身免疫性疾病。

℞ 治疗(见图 198-1)

不断调整抗胆碱酯酶药物吡啶斯的明(Mestinon)的剂量,来协助患者的机能活动(咀嚼、吞咽以及运动时力量的维持);一般起始剂量为 60mg,每日 3～5 次;夜间给予长效片剂帮助维持。如需要,可利用普鲁本辛来阻断毒蕈碱的副作用(腹泻、腹部绞痛、流涎、恶心)。血浆置换和静脉注射免疫球蛋白(IVIg;400mg/(kg · d),连用 5 天)可用来临时缓解重症病例的病情,或用于改善患者术前状况以及治疗肌无力危象(肌无力的严重恶化)。胸腺切除似乎对成人患者有长期缓解的可能性(在老年人很少有一致性的结果),糖皮质激素是主要的治疗手段;泼尼松小剂量开始(15～25mg/d)每 2～3 天增加 5mg/d,直到出现显著的临床改善或每日剂量达到 50mg。维持大剂量 1～3 个月,然后,采取隔日减量方案。通常需长期维持小剂量泼尼松治疗。免疫抑制剂(硫唑嘌呤、环孢霉素 A、霉酚酸酯、环磷酰胺)能减少控制症状

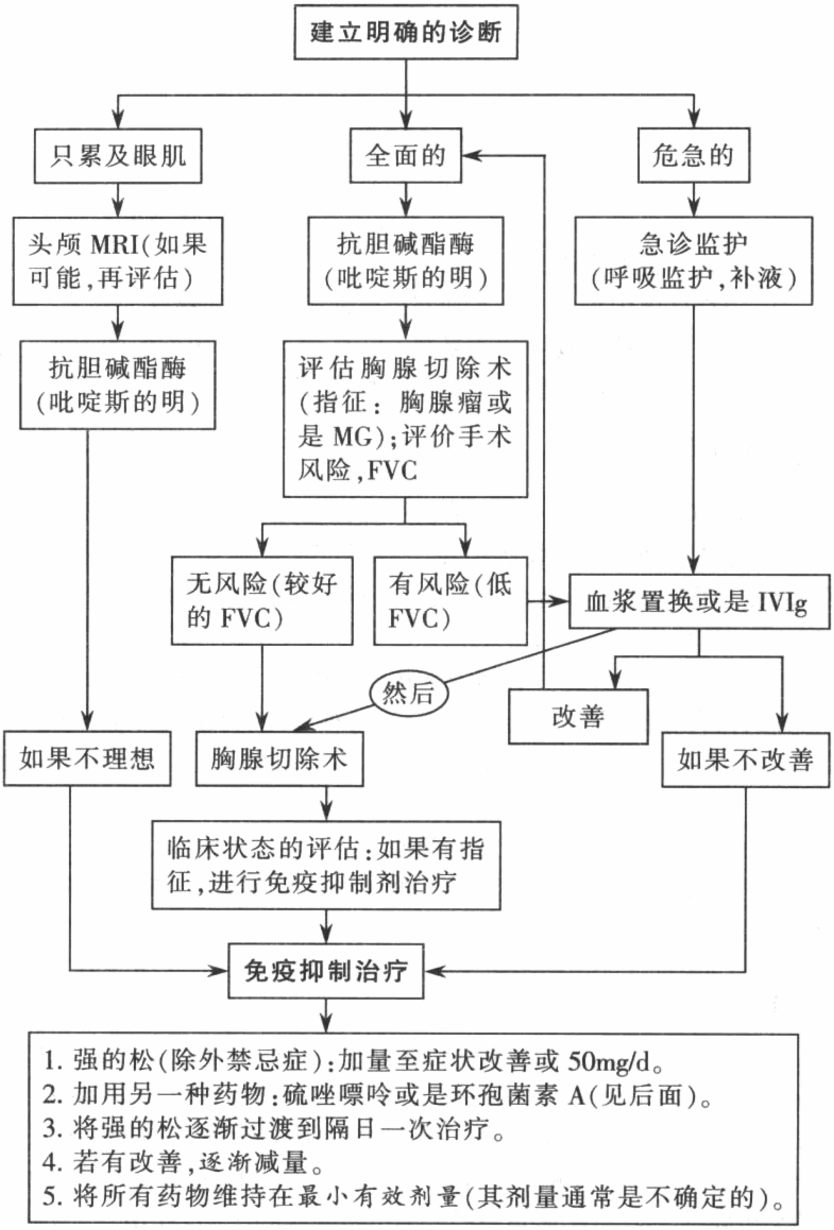


图 198-1 重症肌无力处置流程图。FVC,最大肺活量;IVIg,静脉注射免疫球蛋白

所需泼尼松的用量;最常用的药物是硫唑嘌呤(2～3mg/(kg·d))。肌无力危象定义为无力的恶化,常伴有呼吸衰竭,甚至危及生命;必须在ICU由专家来进行治疗。

199 肌肉病

肌肉病通常表现为间断性或持续性无力。这些疾病往往不伴有疼痛;然而,可出现肌痛(myalgias),或称肌肉疼痛(muscle pains)。必须将肌痛与肌肉抽筋(muscle cramps)区分开来,例如痛性肌收缩常是神经源性疾病所致。肌肉挛缩(muscle contraction)则是肌肉主动收缩后一种不能够放松的状态,与糖酵解障碍性疾病的能量衰竭有关。肌强直(myotonia)是在肌肉长时间的收缩后,接着出现肌肉松弛缓慢的一种状态。鉴别真正的肌无力与疲劳的主诉是很重要的;疲劳而无异常的临床及实验室发现几乎从不提示有真正的肌肉障碍性疾病。肌无力的诊断方法参见图 199-1 和图 199-2。

表 199-1 炎性肌病的诊断标准

标准	多发性肌炎		皮肌炎	包涵体肌炎
	确定的	可能的		
肌病性肌无力[a]	是	是	是[b]	是;起病缓慢,早期累及远端肌肉,跌倒频繁
EMG 表现 肌酶	肌源性的 升高(高达 5 倍)	肌源性的 升高(高达 50 倍)	肌源性的 升高(高达 50 倍)或正常	肌源性的;混合电位 升高(高达 10 倍)或正常
肌活检发现[c]	"原发性"炎症, CD8/MHC-I 复合物,无空泡	MCH-I 表达普遍,但炎症反应轻微,无空泡[d]	束周、肌束膜或血管周围浸润,束周萎缩	原发性炎症,含 CD8/MHC-I 复合物;有 β-淀粉样沉积的空泡纤维;细胞色素氧合酶阴性纤维;慢性肌病的体征[e]
皮疹或钙质沉着	没有	没有	存在[f]	没有

[a]肌病性肌肉无力,近端肌肉比远端肌肉受累重,眼部肌肉不受累,其特点是无神经肌肉病家族史的患者亚急性起病(数周至数月)、进展迅速、无内分泌疾病、无毒物或药物暴露、无生物化学肌病(靠肌活检来除外)

[b] 在一些有特征性皮疹的患者,看起来肌力是正常的(无肌炎的皮肌炎);这些患者常有新发的容易疲劳和耐力下降。详细的肌肉检查能发现轻微的肌力下降

[c]详见哈氏内科学，16e，369章

[d]对于疑诊病例，可行另外一项泼尼松或其他免疫抑制药物试验。如果回顾发现疾病对治疗无反应，则应考虑肌活检，以排除其他疾病或包涵体肌炎

[e]如果肌活检没有空泡纤维，而表现为有肥大纤维、含CD8/MHC-I复合物的原发性炎症以及细胞色素氧合酶阴性纤维的慢性肌病，则诊断可能是包涵体肌炎

[f]如果没有皮疹，但肌活检发现为皮肌炎的特征性表现，则诊断可能是DM

表199-2　中毒性肌病

药　　物	主要的毒性反应
降脂药 贝特类酸性衍生物 HMG-CoA还原酶抑制剂 烟酸（尼古丁酸）	所有属于这三种主要类型的降脂药都能引起如下中毒谱：无症状性的血清肌酸激酶水平升高、肌痛、运动引起的疼痛、横纹肌溶解和肌红蛋白尿。
糖皮质激素	急性大剂量糖皮质激素治疗能引起急性四肢麻痹性肌病。这些大剂量的类固醇常与非去极化神经肌肉阻断剂联合应用，但未使用这些药物也可发生力弱。慢性类固醇治疗主要引起近端力弱。
非去极化神经肌肉阻断剂	是否合用糖皮质激素治疗，均可引起急性四肢麻痹性肌病。
齐多夫定	有破碎红纤维的线粒体肌病。
药物滥用 酒精 苯丙胺 可卡因 海洛因 苯环利定 度冷丁	本组中的所有药物都能引起肌肉破坏，横纹肌溶解和肌红蛋白尿。
自身免疫毒性肌病 D-盐酸青霉胺	使用D-盐酸青霉胺可引起多发性肌炎和重症肌无力
双嗜性阳离子药物 乙胺碘呋酮 氯喹 羟氯喹	所有双嗜性药物都有潜在的引起无痛性近端肌肉无力，与肌活检看到的自体吞噬泡有关。
抗微管药物 秋水仙碱	该药物引起无痛性的近端力弱，尤其在肾衰竭病房。肌活检显示有自体吞噬泡

肌营养不良

是一组变化各异的遗传性、进行性的肌肉变性病。

强直性肌营养不良

是成人肌营养不良中最常见的类型。属常染色体显性遗传，具有遗传预测性。典型的肌无力在 10～30 岁变得明显，最初累及到面部、颈部和肢体近端肌肉。部有表现出独有的特征（“斧头脸”）：上睑下垂、颞部萎缩、下唇无力以及下巴低垂。肌强直表现为特异性的肌肉用力收缩后不能立即放松（如用力握拳后），或叩诊后出现的持续肌肉收缩（如舌肌或鱼际肌）。

相关的一些问题可能包括额秃、后囊下白内障、性腺萎缩、呼吸和心脏疾患、内分泌紊乱、智力损害和睡眠过度。心脏并发症包括可能威胁生命的完全性传导阻滞。由于慢性缺氧会导致肺源性心脏病，应严密追踪检测呼吸功能。

实验室检查　CK 正常或轻度升高，EMG 有特征性的肌强直和肌病性表现，肌肉活检发现特异性的肌纤维损伤方式，包括选择性的 I 型肌纤维萎缩。患者存在 DNA 易变区，在第 19 号常染色体长臂的 13.3 位点上，有 CTG 三核苷酸重复数目的增加，这种重复扩增可使邻近的蛋白激酶基因的表达发生改变。可以利用遗传方面的检查，用于早期检测和产前诊断。

Rx 治疗

苯妥英、奎宁或普鲁卡因酰胺可能对肌强直有帮助，但由于可能加重心脏情况，故对有心脏病的患者需谨慎。晕厥或有传导阻滞时需植入起搏器。矫形器可控制足下垂、稳定踝部，减少跌倒。

面肩肱型肌营养不良

属常染色体显性遗传，20～40 岁发病，病情进展缓慢。无力累及面部、肩胛带和上肢近端肌肉，可导致肱二头肌、肱三头肌萎缩，产生翼状肩胛和斜肩。面肌无力导致不能吹口哨和面部表情丧失。足下垂和大腿无力导致跌倒和进行性行走困难。

实验室检查　显示 CK 正常或轻度升高，EMG 和肌活检检查同时有肌源性和神经源性损害的特点。患者第 4 号染色体 q35 缺失。遗传学检查可用于产前诊断和携带者的检测。

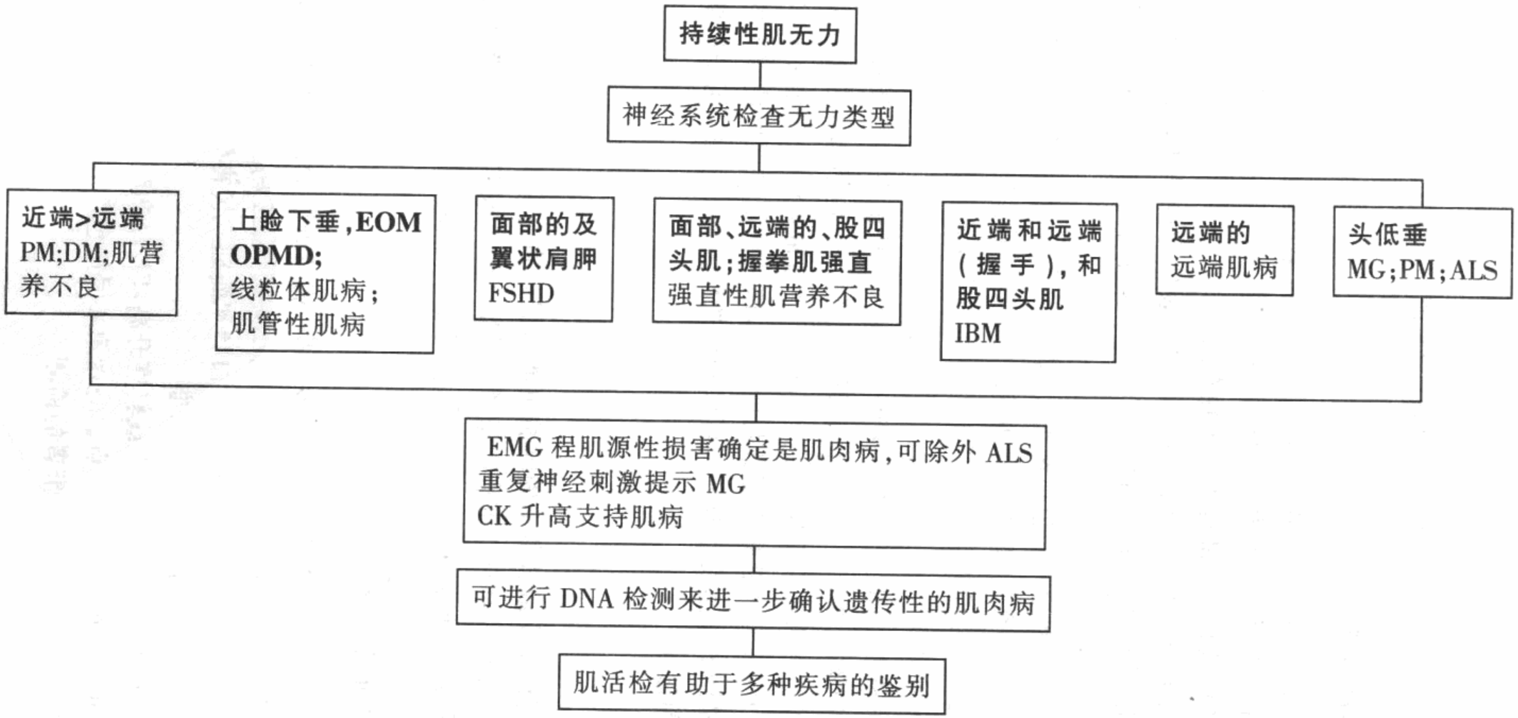


图 199-1 持续性肌无力的诊断评估。EOM,眼外肌;OPMD,眼咽型肌营养不良;FSHD,面肩肱型肌营养不良;IBM,包涵体肌炎;DM,皮肌炎;PM,多发性肌炎;MG,重症肌无力;ALS,肌萎缩侧索硬化;CK,肌酸激酶

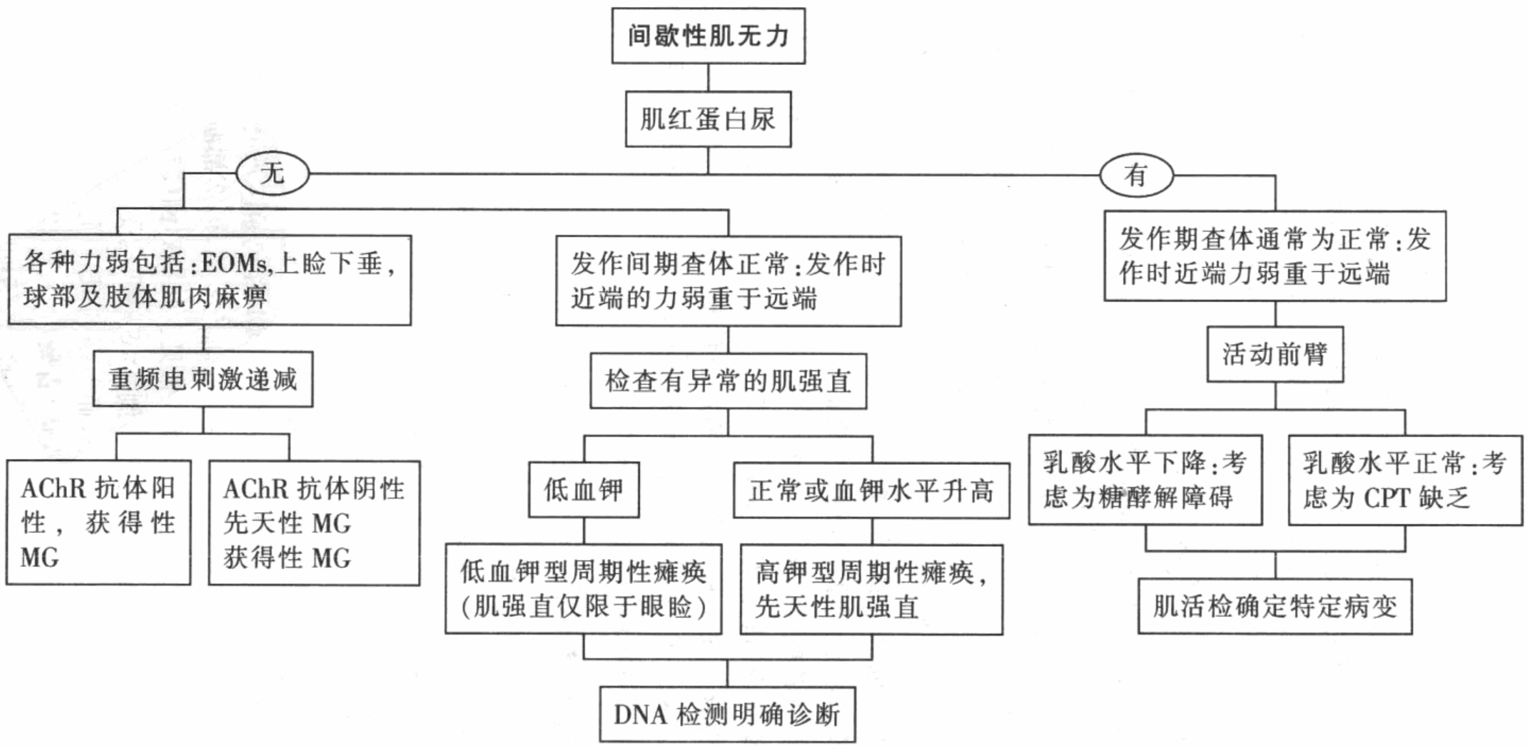


图 199-2 间歇性肌无力的诊断性评价。EOMs,眼外肌;AChR AB,乙酰胆碱受体抗体;CPT,十六酰肉碱转移酶;MG,重症肌无力

肢带型肌营养不良

以上肢及下肢近端肌肉无力为核心症状的一组疾病。其起病年龄、进展速度、临床表现的严重程度、遗传方式(常染色体显性或常染色体隐性)和伴随的并发症(例如心脏或呼吸系统)等,都因疾病的特殊亚型不同而各异。实验室所见包括CK升高,EMG和肌肉活检呈肌源性改变。分子遗传学分析至少已发现了8种常染色体隐性遗传类型。

Duchenne肌营养不良

肌营养不良蛋白基因的X性连隐性突变,几乎只累及男性。5岁起病,出现肩带和骨盆带肌的进行性无力;大部分患者12岁时不能行走。活到25岁者极少见。伴随的症候包括肌腱和肌肉的挛缩、进行性的脊柱后侧凸、肺功能损害、心肌病和智力损害。一些肌肉触之肥大而坚硬。Becker肌营养不良是其中不太严重的类型,病程相对缓慢、起病相对晚(5～15岁),但临床表现、实验室检查和遗传学特点均相似。实验室所见包括肌酶(CK,醛缩酶)显著升高(是正常值的20～100倍),EMG检查呈肌源性损害,肌肉活检可见到成组的肌纤维坏死伴再生、吞噬,或者被脂肪取代。本病诊断靠蛋白印记法和/或免疫组化确定肌肉组织内的肌营养不良蛋白。50%的女性携带者血清CK升高。遗传学检查可用于检测携带者和产前诊断。糖皮质激素(泼尼松,0.75mg/(kg·d))可延缓疾病进展达3年以上,但长期使用所致并发症的危害常常超过其所带来的益处。

眼咽型肌营养不良(进行性眼外肌麻痹)

在40～60岁发病,表现为上睑下垂、眼外肌活动受限、面部和环咽部肌肉无力。大多数患者是西班牙人或法国、意大利的后裔。与粘合蛋白的多聚腺苷酸RNA突变有很大关系。

炎性肌病

是一组最常见类型的获得性和可治疗性骨骼肌障碍性疾病。主要有三个类型:多发性肌炎(PM)、皮肌炎(DM)和包涵体肌炎(IBM)。通常表现为进行性的对称性肌无力;眼外肌不受累,但咽部肌肉无力(吞咽困难)和颈部肌肉力弱致头低垂较常见。晚期病例可有呼吸肌受累。IBM以早期即有股四头肌(导致跌倒)和远端肌肉受累为特征。PM和DM在数周或数月内进行性加重,而典型的IBM则超过数年。DM的皮肤表现包括上眼睑的紫红色皮疹(青紫色脱色)和水肿。面部和上躯干的扁平红疹或指关节红斑。各种肿瘤,包括卵巢癌、乳腺癌、黑色素

瘤和直肠癌，都与 DM 有关。表 199-1 对诊断标准加以总结。

℞ 治疗

下列治疗通常对 PM 和 DM 有效，但对 IBM 无效。第一步：糖皮质激素（泼尼松，1mg/(kg·d)，用 3～4 周，然后逐步加量）；第二步：硫唑嘌呤（可加量至 3mg/(kg·d)）或甲氨蝶呤（7.5mg/周，逐渐加量至 25mg/周）；第三步：静脉注射免疫球蛋白（2g/kg，超过 2～5 天分次完成）；第四步：环孢霉素 A、苯丁酸氮芥、环磷酰胺或麦考酚酸吗乙酯。免疫抑制剂治疗通常对 IBM 无效；很多专家建议短程糖皮质激素配合硫唑嘌呤或甲氨蝶呤。

代谢性肌病

这类疾病是由于肌肉对作为能量来源的糖或脂肪酸的利用障碍所致。患者可表现为肌痛、肌溶解和肌红蛋白尿症的急性综合征，或者慢性进行性肌无力。确定诊断需要肌肉活检的生化-酶学检查。但典型者肌酶、EMG 和肌活检所有都会出现异常改变，可能提示为特殊的代谢障碍性疾病。

糖原贮存障碍性疾病酷似肌营养不良或 PM。有一些类型表现为发作性的肌肉抽筋和运动诱发的疲劳。当运动后未出现正常的血清乳酸升高时，进行前臂缺血乳酸试验对诊断有帮助。在成人患者，在 20～40 岁开始出现进行性肌肉无力，提示是成人型酸性麦芽糖酶缺乏所致；常常以呼吸衰竭为最初表现。青春期后，进行性无力，伴有脱支酶缺乏。糖酵解障碍，包括肌磷酸化酶缺乏（McArdle 病）或磷酸果糖激酶缺乏，表现为不能耐受运动伴有肌痛和反复肌红蛋白尿。脂肪酸代谢障碍性疾病表现与此类似。在成人，最常见的病因是十六酰肉碱转移酶缺乏。常见有运动诱发的抽筋、肌溶解和肌红蛋白尿。静脉乳酸升高使之与糖酵解障碍性疾病区分开来。饮食疗法（多餐、低脂高碳水化合物饮食，或富含中链甘油三酯饮食），但疗效尚不确切。

线粒体肌病

这组疾病由线粒体 DNA 缺乏所致，因为通常累及多种组织，更确切一点应称之线粒体细胞病。临床表现千差万别：肌肉症状包括无力、眼肌麻痹、疼痛、强直，或者甚至无肌肉症状；婴儿期至成人期均可发病；相关的临床表现还有共济失调、脑病、痫性发作、卒中样发作和反复呕吐。分为三组：慢性进行性眼外肌麻痹（CPEO）、骨骼肌-中枢神经系

统症候群和肌营养不良样单纯性肌病。肌活检的特征性表现是“破碎的红纤维”，由肌纤维内异常线粒体蓄积形成。因为线粒体基因几乎完全通过卵细胞遗传，故表现为母系遗传。

周期性麻痹

本病以肌膜电刺激后的肌肉强直为特征，通常直到病程晚期才有明显的肌无力。多为儿童期或青春期发病。典型的发作发生在休息或睡眠后，常于早起晨练之后起病。可能由于钙通道（低钾型周期性麻痹，hypoKPP）、钠通道（高钾型周期性麻痹）或氯通道的遗传障碍性疾病所致。低钾型周期性麻痹发作时用氯化钾治疗（通常口服用药），采用乙酰唑胺（125～1000mg/d，分次服用）预防常常有效。甲状腺毒性周期性麻痹（通常见于亚洲男性）发作与低钾型周期性麻痹类似。

内分泌障碍性疾病、药物和毒素

甲状腺功能障碍可引起多种肌肉障碍性疾病。甲状腺功能减退与肌肉抽筋、疼痛和强直有关，1/3的患者出现近端肌肉无力；以肌肉牵张反射的舒张期延长为特征，血清CK水平常升高（可升高到正常的10倍）。甲状腺功能亢进可引起近端肌肉无力和萎缩；偶尔可累及延髓肌、呼吸肌，甚至食道肌，引起吞咽困难、发声困难和误吸。其他与甲状腺功能亢进相关的神经-肌肉障碍性疾病包括低钾型周期性麻痹、重症肌无力以及与伴有突眼的进行性眼肌病（Graves眼病）。其他一些内分泌情况，包括甲状旁腺、垂体和肾上腺障碍性疾病，也能引起肌病。

药物（包括糖皮质激素、他汀类药物及其他降脂药、齐多夫定）和有毒物质（例如酒精）常与肌病相关（见表199-2）。多数病例，无力是对称的，累及近端肢带肌群。无力、肌痛和抽筋是常见的症状。CK增高是中毒的重要提示指标。诊断有赖于去除致病物质后症状与体征很快消退。维生素D和维生素E缺乏也是导致肌肉无力的附加原因。

200 慢性疲劳综合征

慢性疲劳综合征（CFS）以使人虚弱的疲劳和数个伴随的躯体的、体质的或神经心理主诉为特征（表200-1）。美国疾病控制与预防中心（CDC）依据症状制定了CFS的诊断标准，并需排出其他疾病（表200-2）；在美国每100 000人中有100～300人符合该诊断标准。

表 200-1　慢性疲劳综合征患者陈述的一些特别症状

症状	百分率
疲劳	100
注意力不集中	90
头痛	90
咽喉痛	85
淋巴结触痛	80
肌肉痛	80
关节痛	75
发热	75
入睡困难	70
精神病学问题	65
过敏	55
腹部痉挛	40
体重下降	20
皮疹	10
脉搏增快	10
体重增加	5
胸痛	5
盗汗	5

表 200-2　CDC 制定的慢性疲劳综合征的诊断标准

存在下列情况的病例可诊断为慢性疲劳综合征

1. 临床评价的，不能解释的，持续的或复发的疲劳，疲劳属新发或有确切的起病时间；不是目前体力活动的结果；休息不能缓解；导致目前的职业、教育、社会或个人活动水平下降；以及
2. 如下症状中的 4 项或 4 项以上，在连续的 6 个月或更长时间内持续存在或复发，并且这些症状不是发生在疲劳之前：
   - 自己陈述的近期记忆力或注意力下降
   - 咽喉痛
   - 颈部或腋窝淋巴结触痛
   - 肌肉痛
   - 不伴红肿的多关节痛
   - 新发形式的头痛或原有头痛的严重程度加重
   - 不能恢复精力的睡眠
   - 运动后不适感持续≥24 小时

注：CDC，美国疾病预防与控制中心

发病机制

病因尚不明确;关于其发病原因有很多有争议的学说。它常发生在感染后;与意义不确定的轻微免疫学异常有关;常伴有甚至先前就有神经心理学主诉,躯体化症状,和/或抑郁。很多研究试图将 EB 病毒、逆转录病毒和肠道病毒感染和 CFS 联系起来,但都未成功。因此,前驱病毒感染与 CFS 相关,但病毒直接的致病作用尚未被证实,也不太可能。有半数到 2/3 的患者都存在抑郁,一些专家认为 CFS 从根本上是一种精神障碍性疾病。

临床表现

CFS 典型的表现是,一个先前非常有活力的人突然发病。本病的患者女性约为男性的 2 倍,年龄多在 25～45 岁之间。一种不引人注意的流感样疾病或其他一种急性应激导致患者醒来后严重的疲惫感。其他症状,诸如头痛、咽痛、淋巴结触痛、肌肉和关节痛以及频繁发热,使人相信有感染存在,并到处求医问药。数周以后,尽管医生一再保证没有什么严重的问题,但症状却一直持续,并且另外一些表现变得更为明显——睡眠障碍、注意力不集中和抑郁(表 200-1)。

尽管存在一些症状,大多数患者还能够胜任工作;起初被放弃的是一些自由决定的活动。一些患者认为自己不能从事任何获益的工作。一小部分患者完成日常活动需要帮助。最终,孤立、沮丧甚至提交辞呈标志了本病的迁延过程。患者可能会因为医生对其病情缺少认识或不能治疗而迁怒于他们。幸运的是,CFS 很少进展,相反,很多患者会渐渐好转,有一小部分能痊愈。

诊断

诊断需要详尽的病史、体格检查和慎重的实验室检查来除外能引起患者症状的其他疾病。CFS 的诊断仍然是排除性的;没有任何一种实验室检查能诊断 CFS 或衡量其严重程度。患者的一些特点也常常符合其他主观性疾病的特点,例如纤维肌痛症和肠易激惹综合征。

Rx 治疗

治疗对 CFS 的很多症状都有效。NSAIDs 能缓解头痛、弥漫性疼痛和发热。抗组胺类药物或减少充血的药物可能对控制鼻炎和鼻窦炎的症状有帮助。尽管患者可能不喜欢精神病学诊断,但抑郁和焦虑常常很突出,应给予治疗。有时精神病学评估是可取的。非镇静类的抗抑郁药物能改善心境和睡眠障碍,也可减轻疲劳。即使是症状稍微

减轻也会对患者享受生活的自我满意度和能力产生重要影响。

应给患者关于调整生活方式的实用性建议。晚上进食过饱、饮酒和咖啡因会使入睡更为加困难和疲劳加重。完全休息会导致患者失去良好的状态，自我认为是一个无用的人，而过量的活动会加重疲惫。因此，应当鼓励采用适度的逐级增加运动量的方法。

对照试验已确定，无环鸟苷、氟氢可的松和静脉注射免疫球蛋白，尤其是对 CFS 几乎没有作用或无效。小量氢化可的松能带来一些适度的益处，但可能导致肾上腺抑制。尽管有很多关于其他一些传统治疗和非传统治疗的轶事性的传闻，但应该建议患者避免接受有毒的、昂贵的和不合理的治疗形式。

（李永杰　高旭光 译）

第 15 部分　精神病性障碍和精神活性物质滥用

201 精神病性障碍

情感、思维和行为方面的障碍可以源于精神疾患(DSM-IV* 轴Ⅰ主要的精神障碍)或人格障碍(DSM-IV 轴Ⅱ障碍)或继发于代谢异常、药物中毒、局灶性脑损伤、抽搐障碍或神经系统退化性病变。任何患者表现出新发的精神病性症状必须对潜在的精神活性物质滥用和/或躯体或神经系统疾病进行评估。特殊的精神科药物将在第 202 章进行讨论。DSM-IV-PC(DSM-IV 初级保健版)手册对躯体疾病治疗过程中常见的精神障碍进行了概括。

主要的精神障碍(轴Ⅰ诊断)

情感障碍

抑郁症:临床特点　一般人群终生的某个时点患病率为 15%。诊断标准是抑郁/易激惹的情绪或缺乏正常的兴趣/愉快感持续至少 2 周,同时合并四个或四个以上下述症状:(1)食欲改变加上体重变化;(2)失眠或睡眠增多;(3)疲乏或精力丧失;(4)运动性激越或迟滞;(5)无用感、自责或内疚;(6)集中注意和做决定的能力下降;(7)反复出现死亡或自杀的念头。少数重性抑郁患者抑郁心境可以伴随精神病性症状——幻觉和妄想;许多可以呈现为"隐匿性抑郁",不能描述其心理上的悲伤,而有各种各样的躯体主诉。

尽管抑郁发作可以出现在任何年龄,但首次抑郁发作一般是发生在 30 或 40 多岁。未经治疗的抑郁发作一般在 5～9 个月内自发缓解;然而,有相当数目的患者经受着慢性的、未缓解抑郁或对治疗只产生部分反应。所有首次抑郁发作的患者中有一半的患者会经历反复发作的病程,第二次发作一般出现在 2 年内。未治疗或部分治疗的发作将患者置于了未来情感障碍的风险中。情感障碍的家族史较为普遍,并可以预测复发性的病程特点。重性抑郁也可以是双相情感障碍(躁狂-抑

* 美国精神病协会　诊断与统计手册　第Ⅳ版

郁障碍)的最初表现。

自杀 多数自杀发生在情感障碍的患者中,削夺患者在企图自杀前寻求与医生的接触。在对抑郁的患者进行评估时,医生必须询问关于自杀的问题。具有高度自杀行为风险的特征包括:(1)明确的计划和方法,以及意图;(2)以往有自杀企图;(3)共患酒精或其他精神活性物质的使用;(4)精神病性症状;(5)高龄;(6)男性;(7)高加索人;(8)社会隔离;(9)严重的躯体疾病;(10)近期有丧失和/或深切的无望感。

躯体疾病伴发的抑郁 实际上任类别的药物都可能导致抑郁或使抑郁加重。抗高血压药物、抗胆固醇药物和抗心律失常药物是常见的抑郁症状的触发剂。抗高血压药物中,β 肾上腺素受体阻滞剂、钙离子通道拮抗剂(程度较低)最容易导致抑郁情绪。接受糖皮质激素、抗生素、系统性的镇痛剂、抗帕金森药物和抗惊厥药物时的患者应考虑医源性的抑郁。

20%到 30%的心脏病患者出现抑郁障碍。三环类抗抑郁剂(TCAs)是束支阻滞患者的禁忌;对于充血性心衰的患者也应考虑到 TCA 导致的心动过速。选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)不会引起心电图的改变或心脏不良反应,因此对于应用 TCA 有风险的患者是合理的一线用药。SSRIs 会干扰抗凝剂的肝脏代谢,因而导致抗凝效果增加。

癌症患者中,抑郁的发生率为 25%,但胰腺癌或口咽癌患者的发生率为 50%。癌症导致的极端的恶病质会被误认为抑郁。抗抑郁药在改善癌症患者的情绪的同时可以提高生活质量。

糖尿病患者是另一需要关注的人群,情绪问题的严重程度与高血糖症的水平以及糖尿病的并发症的出现相关。单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)会导致低血糖症和体重增加。TCAs 会导致高糖血症和嗜糖病。同 MAOIs 一样,SSRIs 会降低快速血清血糖,但其应用简便,还可以改善进食和药物的依从性。

抑郁也可以出现在甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进、神经系统疾病、HIV-阳性个体以及慢性 C 型肝炎的患者(抑郁会削弱干扰素的治疗效果)。一些慢性的病因未明的障碍如慢性疲劳综合征(200 章)和纤维肌痛(168 章)与抑郁存在着强烈的联系。

Rx 治疗

自杀观念的患者需要由精神科医生实施治疗,需要住院治疗。多数单相抑郁、病情相对不复杂的患者(表现为抑郁,而不是循环性情感障碍如双相障碍的一部分)可以由非精神科医师成功治疗。有力的干预和成功的治疗可以降低未来复发的风险。对常规治疗效果不满意

的患者应转诊给精神科医师治疗。

抗抑郁药物治疗时治疗的主要方法；治疗剂量 2～6 周后症状会缓解。一旦缓解，抗抑郁剂应当继续应用 6～9 个月。由于复发较为常见，停止治疗后也应当对患者进行密切的监测。与单一的药物治疗比较，药物治疗合并心理治疗（通常是认知行为治疗[CBT]或人际关系治疗[IPT]）的效果更佳，更为持久。电休克治疗通常用于那些威胁生命而药物疗效不佳的患者或者抗抑郁剂应用为禁忌证时。

双相情感障碍（躁狂-抑郁障碍）　*临床特征*　一种周期性的情感障碍，抑郁和躁狂或轻躁狂交替发作。人群中的发病率为 1%。多数患者最初在青春期或成人前期出现躁狂发作，但 20%的患者表现为重性抑郁。由于会诱发躁狂发作，抗抑郁剂治疗通常在周期性情感障碍的患者中禁忌。若重性抑郁患者既往有情感“高涨”的病史（躁狂或轻躁狂，表现为高兴/欣快或易激惹/冲动）和/或双相情感障碍的家族史，不能应用抗抑郁剂治疗，而要迅速转诊到精神科医师处。

躁狂的典型表现是高涨的、膨胀的心境、易激惹、愤怒爆发、冲动性。特异性的表现还包括：(1)活动增加和坐立不安；(2)过分的言语增多；(3)思维奔逸；(4)自信心膨胀，可以演变为妄想性的；(5)睡眠需求减少（经常是躁狂发作早期的第一个特征）；(6)食欲下降；(7)注意力分散；(8)过分卷入危险性的活动（挥金如土、性行为轻率）。完全的躁狂发作的患者可以表现为精神病性发作。轻躁狂的典型表现为上述症状的轻微形式，往往不被识别，而诊断为“混合发作”（该状态为抑郁和躁狂或轻躁狂症状同时共存）。

未经治疗，躁狂或抑郁发作通常持续 1～3 个月，每年 1～2 个发作周期的循环。躁狂发作在春季和秋季风险增高。双相情感障碍的变异包括快速或超快速循环型（躁狂和抑郁发作的循环周期为几周、几天或几小时）。许多患者尤其是女性患者，抗抑郁剂会触发快速循化、恶化病程。双相障碍的患者有精神活性物质滥用的风险，尤其是酒精滥用；也存在危险性行为的医疗后果的风险（性传播疾病）。

双相障碍有强烈的遗传因素。双相患者对睡眠剥夺、光周期的变化和时差综合征的影响更为敏感。

Rx 治疗

双相障碍是一种严重的、慢性疾病，需要精神科医师的终生监测。急性躁狂发作的患者通常需要住院治疗以减少环境的刺激，保护其自身和他人免受其草率行为后果的影响。情感稳定剂（锂盐、丙戊酸盐、卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯）对急性发作有效，且可以预防将来的发

作。抗精神病药物、苯二氮䓬类和抗抑郁剂如安非他酮可以是治疗方案的组成部分。同单相抑郁一样，快速的治疗干预同样可以降低双相障碍复发的风险。

精神分裂症和其他精神病性障碍

精神分裂症　临床特点　全球范围内人群的发生率为1%；无家可归的流浪人群中30%～40%的发生率。临床特点是对精神病的增强或减弱的易感性即监控现实的能力受损，导致情感、思维、语言、认知、行为和人际间相互作用的改变。通常在青少年后期至30岁之间发病，发病前常有一段隐袭的前驱期表现出轻微的社会心理障碍。核心的精神病特征持续至少6个月，包括：(1)妄想，为偏执性、嫉妒、躯体的、夸大的、宗教的、虚无的或只是简单的怪异的；(2)幻觉，通常为一个或多个声音跟踪的评论性听幻觉；(3)语言和思维障碍：不连贯的，联想松弛，接触性离题，不合逻辑的思维；(4)不恰当的情感和怪异的、紧张性的，或完全紊乱的行为。

预后不仅根据症状的严重程度，还要根据对抗精神病药物的反应进行判断。偶尔会有持久的没有复发的完全缓解。约10%的精神分裂症患者会自杀。共患物质滥用非常普遍，尤其是烟草、酒精和兴奋剂。

Rx 治疗

急性精神病发作尤其是那些存在暴力性的命令性幻听，可能对自身或他人构成危险的患者需要住院治疗。传统的抗精神病药物对幻觉、激越和思维障碍(即阳性症状)有效，60%的患者有效；但对情感淡漠、情感平淡、社会退缩和兴趣缺乏(阴性症状)疗效欠佳。新型的抗精神病药物——氯氮平、利培酮、奥氮平、奎硫平等——成为治疗的主流，不仅对传统抗精神病药物无效的患者有效，而且对阴性症状和认知症状同样有效。氟哌啶醇和氟奋乃静的长效注射剂型是治疗依从性差的患者的理想治疗选择。社会心理干预、康复治疗和家庭支持同样是必要的。

其他的精神病性障碍　包括分裂情感障碍(慢性精神病性症状同时有重性情感障碍的发作)和妄想性障碍(固定的、不动摇的妄想信念，没有精神分裂症的其他症状)。躯体化的妄想信念尤其难以识别；如果他们感到被误解或阻挠，有可能对医生暴力相向，而且他们总是拒绝转诊到精神科。

焦虑障碍

特点是严重的、持久的焦虑或濒死感，而没有精神病的表现或严重的心境变化。在社区是最常见的精神病性障碍，门诊患者中的15%～20%。

惊恐发作 人群发病率 1%～3%；女性和男性的比率为 2∶1。可以表现为家族聚集性。20 或 30 岁左右发病。首次发作几乎总是就诊于内科医生，常因可能的心梗发作或严重的呼吸困难到急诊室就诊。最初常不被识别或误诊。

临床特点 以惊恐发作为特征，表现为突发的、不可预料的、急剧的恐慌和害怕的发作，伴随其他多种躯体症状。发作通常在 10 分钟内达到高峰，然后逐渐自发缓解。惊恐障碍的诊断需要 4 周内在无危险或劳累的情境下出现 4 次或以上的惊恐发作，且必须伴随着至少下述四项症状：呼吸困难、心悸、胸疼或不适、气闷/窒息感、头晕/眩晕/站立不稳感、不真实感、感觉异常、发热或发冷、大汗、衰弱、颤抖、害怕要死去、害怕要发疯或失去控制。惊恐障碍常伴随着重性抑郁发作。

若该障碍没有被识别和治疗，患者常会体验到明显的病态：变得害怕离开家，会出现预期性的焦虑、广场恐怖和其他延伸的恐怖症状；许多会转而应用酒精或苯二氮䓬类来自我治疗。

惊恐障碍必须与心血管和呼吸疾病鉴别。模拟或恶化惊恐障碍的情况包括甲状腺功能亢进、嗜铬细胞瘤、低血糖症、药物摄入（安非他明、可卡因、咖啡因、拟交感神经鼻粘膜充血消除药滴鼻剂）和药物戒断（酒精、巴比妥、阿片、抗焦虑药物）。

Rx 治疗

认知行为心理治疗（通过放松和呼吸技术帮助识别和中断惊恐发作）——单独应用或与药物合并应用均有效。根本的治疗药物是抗抑郁剂。TCAs 中的丙咪嗪和氯丙咪嗪对 75%～90%的患者有效。低剂量起始用药（如 10～25mg/d）以避免由于单胺水平的增高而产生一过性的焦虑增加。SSRIs 具有相同疗效；以常用抗抑郁剂量的三分之一或二分之一开始应用（如氟西汀 5～10mg，舍曲林 25～50mg，帕罗西汀 10mg）。在等待抗抑郁剂起效的时间内可短期应用苯二氮䓬类（阿普唑仑 0.5～1mg/qid 或氯硝西泮 1～2mg，bid）。

广泛性焦虑障碍（GAD） 以持久的慢性焦虑为主要临床相，而没有惊恐、恐怖或强迫障碍特异的临床表现；人群发生率为 5%～6%。

临床特点 患者有持久的、过分的和/或不切实际的担心，伴随肌肉紧张、注意力受损、自助神经活动亢进，“无边际”感或坐立不安、失眠。患者过分担心细节问题以致对生活造成影响；同惊恐障碍不同，其气短、心悸、心动过速的主诉罕见。继发性抑郁和社交恐怖较为普遍。

治疗

当广泛性焦虑非常严重和急性期必须进行药物治疗时，苯二氮䓬类是主要的治疗选择。许多患者应用SSRI后症状会明显缓解。医生必须警惕患者对于苯二氮䓬类药物的心理和躯体依赖。小部分患者应用非苯二氮䓬类抗焦虑药物——丁螺环酮有效。具有GABA能作用的抗惊厥药物（咖巴喷丁、奥卡西平、塞加宾）具有抗焦虑作用。心理治疗和放松训练同样有效。

强迫性障碍（OCD）一种严重的障碍，人群发生率2%～3%，以反复出现的强迫思维（持续的侵入性的念头）和强迫行为（重复动作），患者感觉是不由自主地、无意义的、不愉快的。患者常因其症状而感到羞愧，只有在症状造成严重影响时才会寻求帮助。

临床特点 常见的强迫思维包括暴力性的念头如杀死亲爱的人、因担心犯错而强迫性缓慢、害怕细菌或感染、过分的怀疑或不确定。常见的强迫行为包括反复检查以确保做出正确的事情、反复洗手、极端的整洁或有顺序的行为、刻板计数如走路时计量步数。

通常在青少年起病，65%的患者在25岁前起病。在男性和最年长的孩子中常见。在OCD患者的家庭中OCD和Tourette综合征同时发现的比率增加。OCD的病程为发作性，间歇期缓解不完全。严重者完全不能离开家门外出。重性抑郁、物质滥用和社交损害常见。

治疗

氯丙咪嗪和SSRIs（氟西汀、氟伏沙明）效果很好。对多数患者而言，联合应用药物和CBT治疗，效果更佳。教育和转诊到国家性的支持机构也有帮助。

创伤后应激障碍（PTSD） 暴露于严重的威胁生命的创伤中的部分个体会出现。易患因素包括既往有创伤的历史和/或焦虑反应的素质。创伤事件后，早期的心理干预可以降低慢性PTSD的风险。

临床特点 三组核心症状：(1)再体验，患者不由自主地通过反复的闯入性的回忆、反复的做梦、或者突发的情感似乎创伤事件重现的方式重复体验创伤；(2)回避和麻木，患者感觉到对外在环境的反应性或

参与能力下降，未来变得缩近感，回避能唤起对创伤事件回忆的活动；(3)警觉性增高：特点是高度警觉、高度唤醒、夸大的惊吓反应、睡眠紊乱，为他人死亡而自己幸存下来或者一些存活必须的行为而感到内疚，记忆力损害或难以集中注意力。暴露于创伤事件相似的事件或象征性的事件中症状加重。共患物质滥用、其他情感和焦虑障碍较为普遍。该障碍的致残性非常严重，尤其是变为慢性病程后和影响心理社会功能后。多数患者需要转诊到精神科医生处进一步治疗。

℞ 治疗

多种药物治疗有效，包括联合应用SSRI和曲唑酮50～200mg/晚来帮助睡眠；TCAs同样有效。单独进行小组心理治疗（与其他创伤幸存者）或合并个体心理治疗均有效果。

恐怖症 *临床特点* 反复出现的对特定的物体、活动或情境的异乎寻常的害怕，随后出现对恐怖刺激的回避行为。只有当回避行为是主要的痛苦来源或干扰其社交或职业功能时才做出诊断。

1. 广场恐怖：害怕置身于公共场所。可以没有惊恐障碍的发作，但几乎总是在惊恐障碍前发生。

2. 社交恐怖：持久的异乎寻常的害怕和需要回避任何置身于他人审视下的情境，存在潜在的尴尬或丢脸。常见的例子包括过分的害怕在众人面前讲话或过分害怕社交性的约会

3. 单纯恐怖：持久的异乎寻常的害怕和回避某些特定的物体。常见的害怕高处（高空恐怖），封闭的空间（幽闭恐怖）和动物。

℞ 治疗

广场恐怖的治疗与惊恐障碍相同。β阻滞剂（如普萘洛尔在事件发生2小时前20～40mg口服）对"演出焦虑"尤为有效。SSRIs对治疗社交恐怖非常有效。CBT和放松技术、系统脱敏和暴露疗法对社交恐怖和单纯恐怖效果良好。

躯体形式障碍 *临床特点* 患者有多种躯体主诉，但不能用已知的躯体问题或物质的影响来解释，在初级卫生机构较为常见，发生率5%。躯体化障碍中，患者出现的多种躯体主诉可涉及不同的器官系统。30岁以前发病，持续性病程；躯体化障碍的患者冲动的、纠缠的。转换障碍中，症状包括自动运动和感觉功能。疑病症中，患者确信其有一系列严重的躯体疾病，尽管反复的保证和相应的医学检查并不能打消其念头。躯体化障碍的患者，由于其认为未接受充分的检查往往与

其内科医师间的关系不良。疑病症可以是致残性的,病程具有波动性。做作性障碍,患者有意识的、自愿的造成某种躯体症状,从病人的角色中获得满足。Munchausen综合征是指个体具有戏剧性的、慢性的、或严重的做作性障碍。做作性障碍可以模仿各种各样的体征、症状或疾病;最常见的是慢性腹泻、不明原因的发热、肠道出血、血尿、抽搐发作、低血糖症。而诈病中,患者伪造疾病是源于外在获益(毒品、残疾)的愿望。

Rx 治疗

躯体形式障碍的患者往往会接受多种诊断性化验和探查性手术试图寻找其"真正"的疾病。此种方法注定是失败的。成功的治疗方法是行为矫正,与医生的接触应调整为提供连续的、持久的可预测水平的支持,而不是随患者呈现的症状和痛苦水平而定。访视是简短的、支持性的、结构性的,与诊断和治疗要求之间无联系。抗抑郁治疗常有效。请精神科医师会诊也是必要的。

人格障碍(轴Ⅱ诊断)

定义为不恰当的、刻板的、适应不良的应用一系列心理学特征;一般人群中5%～15%。行为模式是持久的,影响个体的人际关系和生活中满意行使社会功能的能力。

像精神活性物质应用障碍一样,共患轴Ⅰ的诊断很常见。在医疗和手术场所,人格障碍的患者常与医生发生仇视的、操纵性的或无效的人际关系。对于有改变动机的患者,长期的心理治疗有效。抗抑郁剂和低剂量的抗精神病药物有一定帮助,尤其是失代偿发作期,但由于误诊的情况经常发生,此时应请精神科会诊。

DSM-IV描述了人格障碍的三个主要类别,但患者通常是几种类型特征的综合表现。

A群人格障碍

受累的患者特点常被描述为"野蛮的"或"疯狂的"。偏执型人格特点是多疑、敏感、防卫的、充满敌意的,有时具有威胁性或危险性。分裂样人格特点是人际关系间的孤立、冷淡和漠不关心,而分裂型人格特点是古怪的、迷信的,伴随着类似精神分裂症的奇异的思维和非同寻常的信念。

B群人格障碍

此类患者通常是"野蛮的"或"坏的"。边缘性人格障碍是冲动性

的、操纵性的，伴随不可预料的、波动性的强烈的情感和不稳定的人际关系，害怕被遗弃，偶有愤怒爆发。表演性人格障碍的患者具有戏剧性的、挑逗性的、诱惑性，寻求注意。自恋性人格障碍是自我中心的，自我重要性的夸大感伴随贬低他人的倾向。而反社会性人格障碍患者利用他人达到自身的目的，陷于剥削和操纵性行为而无良心的不安。B群人格障碍的某些方面与情感障碍有一定联系。

C群人格障碍

此类患者通常是"好抱怨的"或"悲伤的"。依赖性人格障碍害怕分离，尽量让他人来承担责任，经常有帮助-拒绝模式。强迫性人格障碍注重细节的、追求完美的，过分刻板的，难以作决定的；被动——攻击性的人会要求帮助但抱怨只流于表面，而不努力或拒绝任何指向改变的努力。回避性人格障碍者对社交接触感到焦虑，对其自身的孤立难以承担责任。此类人格障碍具有焦虑障碍的某些特点。

202 精神药物

成人中常用的类型有四种：(1)抗抑郁剂；(2)抗焦虑剂；(3)抗精神病药物；(4)情感稳定剂。非精神科医生应对前三类药物应该至少熟悉每类中的一或两种药物，明了每种的适应证、剂量范围、疗效、可能的副反应和与其他药物的交互作用。

应用的一般原则

1. 治疗失败多数是由于用量不足和没有耐心。正确的药物治疗要产生疗效，必须有效剂量应用足够的时间。对抗抑郁剂、抗精神病药物和情感稳定剂而言，充分的疗效需要几周甚至几个月才出现。

2. 既往应用某种药物有效的病史通常提示可以对该药物再次产生良好的反应。对某种药物反应良好的家族史同样有参考价值。

3. 某种药物无效的患者常对同一类别的另一种出现相同的反应，应尝试不同作用机制或不同化学结构的另一种药物。治疗失败的患者、所有出现精神病性症状或需要情感稳定剂的患者均应转诊给精神科医师。

4. 避免多种药物合用：对标准的单一药物治疗无效的患者应转诊给精神科医生。

5. 老年患者的药代动力学会改变，分布容积减少、肾脏和肝脏的清除率下降生物半衰期延长、CNS毒性的风险增高。老年患者的用药原则是"低剂量开始，缓慢加量"。

6. 绝不要突然中止治疗；尤其是抗抑郁剂和抗焦虑剂。一般在缓慢减药，在2～4周内停用。

7. 每次用药时回顾可能的药物副反应；对家属和患者进行关于副反应的教育，耐心等待患者的回应。

抗抑郁剂(ADs)

已知对CNS单胺能系统的作用而发挥疗效(见表202-1)。选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)主要作用于五羟色胺能神经传递，其作用同样反映在副作用谱上。三环类抗抑郁剂(TCAs)影响去甲肾上腺素能，对五羟色胺能影响较小，也有抗组织胺和抗胆碱能作用。万拉法新和米氮平具有相对"纯"的去甲肾上腺素和五羟色胺能作用。安非他酮是一种新型的抗抑郁剂，具有增强去甲肾上腺素能的作用。曲唑酮和奈法唑酮具有混合性作用，作用于五羟色胺受体和其他神经递质系统。MAOIs抑制单胺氧化酶，是突触间隙单胺类分解主要的作用酶。

ADs对重性抑郁有效，尤其是自主神经系统症状和体征出现时。对于严重的具有众多内源性特点的抑郁，与SSRIs相比，TCAs和MAOIs疗效更好。ADs对惊恐障碍、创伤后应激障碍、慢性疼痛综合征和广泛性焦虑障碍有效。三环类的氯丙咪嗪和SSRIs可以成功治疗强迫障碍。

在可以观察到的临床改善出现之前，所有的ADs需要至少应用两周的治疗剂量。对于双相障碍的患者，所有ADs都有潜在的触发躁狂发作或快速循环的风险。MAOIs不能与其他ADs或麻醉药品同时应用，会发生致死性的反应。如果突然停用ADs，常会发生包括不适在内的"撤药综合征"。

抗焦虑药物

苯二氮䓬类与γ-氨基丁酸受体的位点结合，与酒精和巴比妥类具有交叉依赖。4个临床特性：(1)镇静；(2)抗焦虑；(3)肌松剂；(4)抗惊厥。各种药物在效价、起效时间、作用时间(半衰期和活性代谢产物的出现)和代谢各不相同(表202-2)。与酒精合用，苯二氮䓬类具叠加作用；同酒精一样，能产生耐受性和躯体依赖，如果停药过快，尤其是短半衰期的药物，会出现严重的戒断反应(震颤、抽搐、谵妄和自主神经活动增强)。

丁螺环酮是非苯二氮䓬类抗焦虑药物，无镇静作用，与酒精无交叉耐受，不导致耐受和依赖。至少治疗剂量应用2周才会达到充分疗效。

表 202-1 抗抑郁剂

名字	常用日剂量 mg	副反应	评价
SSRIs			
氟西汀(百忧解)	10～80	头疼、恶心和其他胃肠道反应，神经过敏，失眠，性功能障碍，影响其他药物的血清水平(舍曲林除外)；静坐不能罕见	每日一次给药，通常在早晨用药；氟西汀的半衰期很长；一定不能与MAOIs合用
舍曲林(左洛复)	50～200		
帕罗西汀	20～60		
氟伏沙明	100～300		
西酞普兰	20～60		
左旋西酞普兰	10～30		
TCAs			
阿米替林	150～300	抗胆碱能作用(口干、心动过速、便秘、尿潴留、视物模糊)；出汗，震颤，直立性高血压；心脏传导延迟；镇静，体重增加	每日一次用药，常晚上用药；大多数TCAs的血清浓度可以检测到；超大剂量使用具有致死性O. D.(致死剂量＝2g)；去甲替林的耐受性最佳，尤其是老年人群。
去甲替林	50～200		
丙咪嗪	150～300		
去甲丙咪嗪	150～300		
多塞平	150～300		
氯丙咪嗪	150～300		
混合性去甲肾上腺素/五羟色胺再摄取抑制剂			
万拉法新	75～375	恶心、眩晕、口干、头疼、血压增高、焦虑和失眠。	每日两次或三次用药；药物间可能的相互作用少于SSRIs；禁忌合用MAOIs。

续表

名　字	常用日剂量 mg	副　反　应	评　价
米氮平	15～45	嗜睡、体重增加、中性粒细胞减少症罕见	每日一次给药
混合性作用的药物			
安非他酮	250～450	神经过敏，面红，高危患者出现抽搐；食欲减退、心动过速、精神病。	Tid 用药，但可以持久释放；性功能方面的副作用少于 SSRIs 和 TCAs，对成人 ADD 有效
曲唑酮	200～600	镇静、口干、心室躁动、直立性高血压、阴茎异常勃起罕见	低剂量因具有镇静作用而无抗胆碱能作用对睡眠有益
奈法唑酮	300～600	镇静、头疼、口干、恶心、便秘	每日一次用药，与其他抗抑郁剂不同，对 REM 睡眠无影响
阿莫沙平	200～600	性功能障碍	过量应用致死；可能有 EPSEs
MAOIs			
苯乙肼	45～90	失眠、低血压、性快感缺失、体重增加、高血压危象、酪胺奶酪反应、与 SSRIs 的致死性反应；与麻醉药有严重相互作用	对非典型特征的或难治性抑郁效果更佳
反苯环丙胺	20～50		
异唑肼	20～60		

表 202-2 抗焦虑剂

名字	口服剂量当量 mg	起效时间	半衰期（小时）	评价
苯二氮䓬类				
地西泮	5	快	20～70	有活性代谢产物；镇静作用强
氟西泮	15	快	30～100	是前体药物，代谢产物是活性的，镇静作用强
三唑仑	0.25	中等	1.5～5	无活性代谢产物；会导致意识模糊和谵妄尤其是老年患者
罗拉西泮	1	中等	10～20	无活性代谢产物；直接的葡萄糖醛酸苷结合作用，镇静作用强
阿普唑仑	0.5	中等	12～15	活性代谢产物；镇静作用较小；有特异的抗抑郁和抗惊恐发作的作用；极易出现耐受和依赖
利眠宁	10	中等	5～30	活性代谢产物，中度镇静
奥沙西泮	15	慢	5～15	无活性代谢产物；直接的葡萄糖醛酸苷结合作用，镇静作用较小
羟基安定	15	慢	9～12	无活性代谢产物；中度镇静
氯硝西泮	0.5	慢	18～50	无活性代谢产物；中度镇静
非苯二氮䓬类				
丁螺环酮	7.5	2 周	2～3	有活性代谢产物；每日三次用药，通常 10～20mg tid；无镇静作用；与酒精无叠加的作用；对痴呆或脑损伤患者的激越有效

抗精神病药物

包括典型(或传统)的神经阻滞剂,其作用通过阻断多巴胺D2受体,非典型(或新型)神经阻滞剂,作用于多巴胺、五羟色胺和其他神经递质系统。一些抗精神病药物在首次治疗几小时或几天内发挥作用,但通常需要治疗剂量的每天用药,也需要6周到几个月的时间达到充分的疗效。

传统抗精神病药物 按照高效价、中效价和低效价将神经阻滞剂进行分类有一定作用(表202-3)。高效价的神经阻滞剂的镇静作用最小,几乎无抗胆碱能副反应,但极易引起锥体外系不良反应(EPSEs)。EPSEs在开始治疗的几个小时或几周内出现,包括急性肌张力障碍、静坐不能、假帕金森症。苯海索2mg,bid或苯扎托品1~2mg,bid可以很好的缓解EPSEs。β-阻滞剂可以缓解静坐不能。低效价的神经阻滞剂具有很强的镇静作用,因抗胆碱能作用会引起直立性高血压,较少引起EPSEs。

表202-3 抗精神病药物

名字	常用口服日剂量mg	镇静作用	副作用	评价
传统抗精神病药物				
低效价				
氯丙嗪	100~600	+++	抗胆碱能作用;直立性高血压;光敏性;胆汁郁积;QT延长	EPSEs通常不明显;在老年患者会引起抗胆碱能性的谵妄
甲硫达嗪	100~600			
中等效价				
三氟拉嗪	2~15	++	抗胆碱能作用较少;与高效价的比较	多数患者耐受性很好
奋乃静	4~32	++	EPSEs少	
洛沙平	20~250	++	EPSEs常见	
吲哚酮	50~225	0	EPSEs常见	体重增加少见
高效价				
氟哌啶醇	0.5~10	0/+	无抗胆碱能副作用;EPSEs明显	处方量常过高;氟哌啶醇和氟奋乃静有长效注射剂型
氟奋乃静	1~10	0/+	EPSEs常见	
Thiothixene	2~20	0/+	EPSEs常见	

续表

名字	常用口服日剂量 mg	镇静作用	副作用	评价
新型抗精神病药				
氯氮平	200～600	++	粒细胞缺乏症(1%)；体重增加；癫痫发作；流涎；体温增高	每周需进行 WBC 检测
利培酮	2～6	+	Orthostasis	需缓慢滴定剂量；超过 6mg 日用量后有 EPSEs
奥氮平	10～20	++	体重增加	中等水平的泌乳素水平增高
奎地平	350～700	+++	镇静；体重增加；焦虑	每日两次用药
齐哌西酮	40～60	+/++	直立性高血压	体重增加最少；QT 间期延长
阿立哌唑	10～30	0/++	恶心；焦虑；失眠	混合性的激动/拮抗剂

译者注：上述常用药物剂量为国外的常用剂量，建议参考相关资料确定国人的用量

高达 20%的患者应用传统抗精神病药物治疗超过一年后会出现迟发性运动障碍(可能是由于多巴胺受体的超敏)，是一种异常的不自主运动障碍，经常在面部和四肢末端。治疗包括逐渐停用神经阻滞剂，可能的情况下换用新型抗精神病药物；抗胆碱能制剂会恶化其症状。

应用神经阻滞剂的患者有 1%～2%会出现恶性症候群(NMS)，这是一种危及生命的并发症，死亡率高达 25%；高热、自主神经活动亢进、肌强直、反应迟钝和激越是典型表现，伴随白细胞增高、CPK 增高和肌红蛋白尿症。治疗包括立即停用神经阻滞剂、支持性护理、应用丹曲林和溴隐亭。

新型抗精神病药物 已经成为一线的治疗选择(表 202-3)，对难治性患者有效，不引起 EPSEs 和迟发性运动障碍，且对阴性症状和认知障碍具有独特的疗效。主要的副反应是体重增加(氯氮平和奥氮平最为明显，可引起糖尿病)。

情感稳定剂

常用的情感稳定剂有 4 种：锂盐、卡马西平、丙戊酸盐和拉莫三嗪

(表202-4)。锂盐是“金标准”,研究的最为透彻的;同卡马西平和丙戊酸盐均用于急性躁狂的治疗;1～2周达到完全疗效。作为预防,情感稳定剂可以减少双相障碍的抑郁和躁狂的发作频率和严重程度。情感稳定剂的联合应用有益。

表202-4 情感稳定剂的临床药理学

药物及用量	副作用及其他作用
锂盐 起始剂量:300mg 用法:bid/tid 治疗血浓度:0.8～1.2meq/L	◆ 常见副作用:恶心/食欲减退/腹泻,细颤、口渴、多尿、疲乏、体重增加、痤疮、毛囊炎、中性白细胞增多症、甲状腺功能减退 ◆ 噻嗪类、四环素类和NSAIDs会增高其血浓度 ◆ 支气管扩张药、异搏定、碳酸酐酶抑制剂会降低其血浓度 ◆ 罕见副作用:神经毒性、肾毒性、高钙血症、ECG改变
丙戊酸盐 起始剂量:250mg 用法:tid 治疗血浓度:50～125μg/ml	◆ 常见副作用:恶心/食欲减退,体重增加、镇静、震颤、皮疹、脱发 ◆ 抑制其他药物的肝脏代谢 ◆ 罕见副作用:胰腺炎、肝毒性、Stevens-Johnson综合征
卡马西平/奥卡西平 起始剂量: 卡马西平200mg,bid 奥沙西平150mg,bid 治疗血浓度: 卡马西平4～12μg/ml	◆ 常见副作用:恶心/食欲减退,镇静、皮疹、眩晕/共济失调 ◆ 卡马西平诱导其他药物的肝脏代谢,奥沙西平无此作用 ◆ 罕见副作用:低血钠、粒细胞缺乏、Stevens-Johnson综合征
拉莫三嗪 起始剂量:25mg/d	◆ 常见副作用:皮疹、眩晕、头疼、震颤、镇静、恶心 ◆ 罕见副作用:Stevens-Johnson综合征

203 进食障碍

定义

神经性厌食 特点是拒绝维持正常的体重导致体重低于其年龄和身高预期体重的85%;神经性暴食的特点是反复发生的狂吃发作,伴

随着异常的代偿行为如自我诱吐、导泻剂滥用或过度锻炼。体重在正常范围内或高于正常。

神经性厌食和神经性暴食两者都主要出现在既往健康的青年女性身上，开始过分的关注其体形和体重。暴食和催泻行为在两种状况下都可以发生，关键的区别是根据个体的体重作出判断。诊断标准见表 203-1 和表 203-2。

表 203-1　神经性厌食诊断标准(DSM-IV)

1. 拒绝保持与年龄、身高相称的最低正常体重(例如设法使体重减到低于应用体重的 85%，或在生长发育期间体重未能按预期增加，以至于体重低于应有体重的 85%)。
2. 即使体重过低，仍强烈的害怕体重增加或发胖。
3. 对自己的体重或体型的体验有问题，自我评估过分的受体重或体型影响，或否认目前体重过低的严重性。
4. 已经有月经的女性至少 3 个月经周期停经(如果月经仅在用了激素如雌激素后才出现，仍认为停经)。

标明：

局限性：在目前的神经性厌食的发作中没有经常的暴食或清除行为(自我引吐、滥用泻药或利尿药、灌肠)。

暴食——清除型：在目前的神经性厌食发作中经常有暴食或清除行为(自我引吐、滥用泻药或利尿药、灌肠)。

表 203-2　神经性暴食诊断标准(DSM-IV)

1. 反复发作的暴食，有如下两个特点：
   (1) 在一段时间内(如 2 小时内)进食量肯定比大多数人在相似的时间内和相似的情况下的进食量大；
   (2) 发作时感到无法控制的过度进食(例如：感到不能停止进食或感到不能控制食物的品种或数量)。
2. 反复出现不恰当的代偿行为以预防体重增加，如自我引吐、滥用泻药或利尿药、灌肠，或用其他药物、绝食、过度运动。
3. 暴食及不恰当的代偿行为在 3 个月内平均至少每周 2 次。
4. 自我评估过分的受体型和体重的影响。
5. 上述症状不限在神经性厌食发作时出现。

标明：

清除型：在目前的神经性贪食发作中经常有自我引吐、滥用泻药或利尿药、灌肠。

非清除型：在目前的神经性贪食发作中有其他不恰当的代偿行为，如绝食或过度运动，但没有经常的自我引吐、滥用泻药或利尿剂、灌肠。

临床特征

神经性厌食

◆ 一般状况：体温过低。

◆ 皮肤、毛发和指甲：脱毛症、胎毛、手足发绀、浮肿。

◆ 心血管：心动过缓、低血压。

◆ 胃肠道：唾液腺增大、胃排空缓慢、便秘、肝酶增高。

◆ 造血系统：正色性正常红细胞性贫血；白细胞减少症。

◆ 水电解质：BUN增高、肌苷增高、低钠血症、低钾血症。

◆ 内分泌：低黄体酮和滤泡刺激激素继发闭经、低血糖、正常的甲状腺刺激激素伴发 low normal thyroxine，血清可的松增高，骨量减少症。

神经性暴食

◆ 胃肠道症状：唾液腺增大、牙侵蚀症 dental erosion。

◆ 水电解质：低钾血症、低氯血症、碱中毒（由于呕吐）、酸中毒（由于导泻剂的应用）hypokalemia hypochloremia alkalosis acidosis。

◆ 其他：牙釉质丧失、手背部指间关节处皮肤硬结。

Rx 治疗

神经性厌食　治疗的主要目标是将体重恢复到预期体重的90%。最初的强化治疗包括是否需要住院治疗取决于患者目前的体重、最近体重丧失的速度、躯体和心理并发症的严重程度（图203-1）。需要识别和纠正严重的电解质紊乱。营养恢复通常经过口服营养即可改善。对于极低体重患者，需要分餐提供足够的热量，包括食物或液体物质来维持体重，并保持体液和电解质的平衡（每天摄入1500～1800千卡）。热量逐渐增加，达到每周的体重增长为1～2kg（每天摄入3000～4000千卡）。用餐时需进行监督。充足的VitD（400IU/d）和钙（1500mg/d）以使骨质的丧失最小化。在治疗过程中得到精神科医生和心理学家的帮助很有必要。在神经性厌食的治疗中，尚无精神药物获得确切的疗效。在进食增重的过程中，偶尔会出现一些躯体并发症；多数患者一过性的潴留过多的液体，偶尔导致外周水肿。有报道喂食过快会导致充血性心衰和急性胃扩张。偶尔出现一过性的血清肝酶水平轻度增高。应纠正低血镁和低血磷。每十年的死亡率为5%，死因为慢性绝食或自杀。

神经性暴食　通常在门诊治疗（图203-1）。认知行为治疗（CBT）和氟西汀是一线治疗选择。氟西汀推荐的治疗剂量是60mg/d，远远高于抑郁症的治疗剂量。

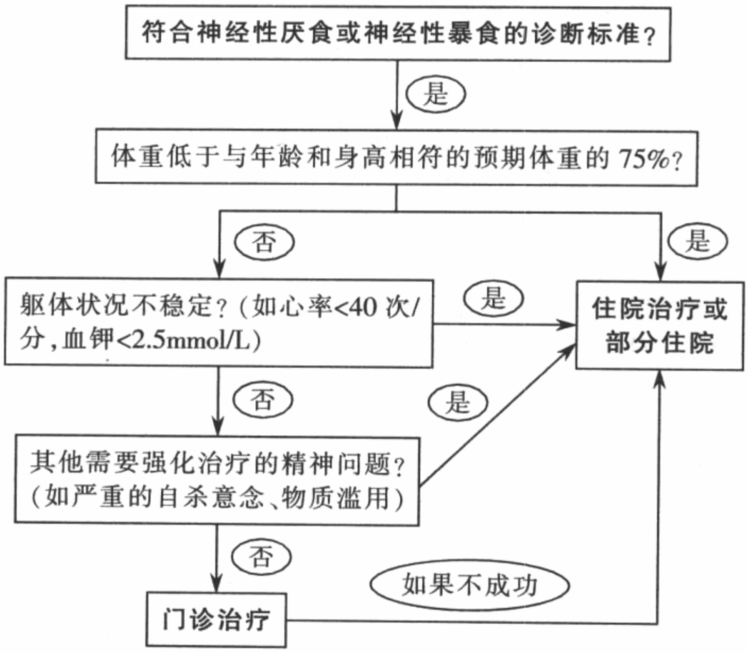


图 203-1　神经性厌食症治疗流程

204　酒精中毒

酒精中毒和酒精滥用定义为规律的、过量的应用酒精，伴发社会、职业和/或躯体问题。酒精与一半的交通事故死亡有和一半的杀人事件有关。酒精依赖中，酒精的规律饮用已经导致了躯体的耐受和依赖的状态。患者可能从来就没有体验过戒断症状，但仍符合酒精滥用的标准。

酒精中毒是一种多因素障碍，是遗传、生物和社会文化因素交互作用。一般而言，由于过量酒精饮用导致的第一次严重的生活问题发生在成年早期，随之间断恶化或缓解。由于心脏病、癌症、意外事件或自杀导致的死亡风险增高而使平均寿命缩短了 15 年。

临床特点

内科医师的患者中约五分之一罹患酒精中毒。常规的医学照料需要关注潜在的与酒精相关的疾病和酒精中毒本身。

1. 神经系统——一过性黑朦，癫痫发作、震颤谵妄、小脑萎缩、神经病变、肌病。

2. 胃肠道系统——食道炎、胃炎、胰腺炎、肝炎、肝硬化、胃肠道出血。

3. 心血管系统——高血压、心肌病。

4. 造血系统——巨红细胞症、叶酸缺乏症、血小板减少症、白细胞减少症。

5. 内分泌——男子乳房女性化，睾丸萎缩、闭经、不育。

6. 骨骼——骨折、骨坏死。

7. 癌症——乳腺癌、口腔和食道癌、直肠癌。

许多酒依赖患者并没有明显的躯体表现而表现出明显的社会心理困难。最常见的是婚姻问题、工作问题（迟到，旷工），以及酒后驾车的法律问题。对任何一个“CAGE问题”持肯定答案的高度怀疑是酒精中毒：是否减少(Cutting down)酒量时或觉得有必要减少酒量？当别人指责你饮酒时是否感到恼火(Annoyed)？为饮酒感到内疚(Guilt)？造成睁开眼睛(Eyes-opening)就想饮酒？一般情况下，患者会描述一串困难，但会否认其有酒精滥用的问题。否认如果不是酒精中毒的核心症状也是其特征性的症状。

酒精是中枢神经系统抑制剂，做用于 γ-氨基丁酸(GABA)受体——神经系统主要的抑制性神经递质。血液酒精浓度低至 4～7mmol/L 时（摄取一两杯就可以达到）就可以出现行为、认知和精神运动改变。轻到中度的中毒出现在血清浓度 17～43mmol/L(80～200mg/dl)。随着酒精浓度水平的增加，可以出现运动不协调、震颤、共济失调、意识模糊、人事不省、昏迷甚至死亡。

慢性酒精中毒可产生中枢神经系统依赖性。此类患者中，最早的戒断症状是发抖，通常在末次饮酒后 5～10 小时出现，随之患者可以在第一个 24～48 小时内出现癫痫大发作(rum fits)，此时并不需要予以抗癫痫药物治疗。严重的戒断症状可随之出现自主神经功能亢进（大汗、高血压、心动过速、呼吸急促、发热），伴有失眠、噩梦、焦虑和胃肠道症状。

震颤谵妄在末次饮酒后的 3～5 天开始出现，是非常严重的一种戒断反应，特征是大量的自主神经活动增强，严重的意识模糊、激越、鲜明的妄想和幻觉（常为视幻觉和触幻觉），死亡率 5%～15%，Wernicke 脑病是一种酒精相关的综合征，特点是共济失调、眼肌麻痹和意识模糊，常伴有眼球震颤、外周神经病变、小脑症状和低血压；短期记忆和注意力受损、情感不稳。当脑病和眼部病变缓解后，出现 Kosakoff 综合征，特点是顺行性和逆行性遗忘伴有虚构。Wernicke-Kosakoff 综合征是由于慢性维生素 B_1 缺乏导致，最终导致对丘脑核、乳头体和脑干、小脑结构的损伤。

实验室发现

酒精中毒的诊断线索包括轻度贫血伴巨红细胞症，叶酸缺乏、血小板减少症、粒细胞减少症、肝功能异常、高尿酸血症和甘油三酯增高。

敏感性和特异性介于 70%到 80%之间的两项血液学检查是 γ-谷氨酸转移酶(CGT>30U)和糖缺失性转铁蛋白(CDT)(>20U/L)。筛查高水平酒精摄入的患者时,联合应用两种检查较单独应用其中一种更为准确。血清 K、Mg、Zn、PO_4 水平降低常见。大量的诊断性研究已经提供了酒精相关的器官功能不足的证据。

℞ 治疗

急性戒断　急性酒精戒断可以应用包括 $VitB_1$(每日 50～100mg IV 或 PO,连续应用一周或更长的时间)在内的多种 B 族维生素来补充衰竭的储存。若怀疑 Wernicke-Kosakoff 综合征,因酒瘾患者肠道吸收不稳定,此时应常规静脉给药。出现癫痫发作或自主神经功能亢进,应用 CNS 抑制剂。这些药物可以中止 CNS 的快速戒断状态,而缓慢的、More controlled reduction 减少物质的应用。低效价长半衰期的苯二氮䓬类药物如地西泮、chlordiazepoxide 利眠宁由于可以产生相对稳定的血药浓度且治疗的剂量范围很广,是治疗的选择。但用药的收益必须超过过量用药和过度镇静的风险,而短效的药物(奥沙西泮、罗拉西泮)出现的上述风险较少。常用剂量为地西泮 5～10mg 或利眠宁 25～50mg 每 1～4 小时口服,根据酒精戒断的客观体征(如脉搏<90)需要调整用药时间。

严重的戒断或震颤谵妄,通常需要高剂量的苯二氮䓬类。内科医师必须同时寻找感染或创伤的证据,很有可能被明显的戒断症状所掩盖或由于患者的虚弱状态造成。要密切检查水电解质和血糖水平。心血管和血流动力学的监测非常关键,血流动力学的异常和心律失常非常普遍。戒断导致的癫痫大发作很少需要超过正常范围的强力药物干预。

康复和戒酒　康复的策略分三种类型,第一,尝试帮助酒瘾者达到和维持高水平的通向戒酒的动机,包括关于酒精中毒的教育,指导家人和/或朋友停止保护患者免受酒精带来的问题。第二步是帮助患者重新调整至无酒的生活,通过咨询、假日康复和自主团体如 AA(匿名者戒酒团体)重建功能性的生活方式。第三步称为预防复发,帮助患者识别有可能导致复饮的情况,制定管理这些风险的方法,建立应对模式,从而在出现偶尔失足的情况下增加回归至戒酒的机会。尚没有证据表明住院康复的疗效优于门诊康复。

双硫醒(250mg/d)是一种抑制醛脱氢酶的药物,如果患者消费酒精,会因为乙醛在体内蓄积导致毒性症状(恶心、呕吐、腹泻、震颤),已经在某些中心应用。双硫醒有许多不良反应,与酒精的反应可以是非常危险的。初步的研究表明阿片类拮抗剂纳曲酮和阿坎酸(acamprosate)可以减少戒酒患者的复发。

205 麻醉药滥用

麻醉药或阿片制剂与 CNS 或身体其他部位的特异的阿片受体结合。这些受体介导着阿片的止痛、致欣快、呼吸抑制和便秘的作用。内源性的阿片肽(脑啡肽和内啡呔)是阿片受体的天然配基,在止痛、记忆、学习、奖赏、情绪调整和压力耐受方面发挥着重要的作用。

阿片的前身吗啡和可待因,是源于罂粟的汁液。产自吗啡的半合成药物包括氢吗啡酮、海洛因和羟考酮。纯粹合成的阿片类及其衍生物包括度冷丁、丙氧吩、地芬诺酯、芬太尼、丁丙诺啡、曲马多、美沙酮、镇痛新。所有这些物质都可以产生镇痛和致欣快作用,且高剂量长期应用后导致躯体依赖。

1%的美国人在其一生的某一时刻符合麻醉药滥用或依赖的诊断标准。70%麻醉药成瘾的患者同时有另一种精神障碍(常为重性抑郁、酒依赖或人格障碍)。滥用主要有三种类型:(1)“医疗”滥用:慢性疼痛症状的患者滥用处方镇痛药;(2)易于获得麻醉药品的医生、护士、牙科医生和药剂师;(3)“街头”瘾君子:他们是典型的高能功能的个体,最初应用烟草、酒精和大麻后转而应用阿片类。

临床特点

准确地说,所有的阿片类都有 CNS 作用:镇静、致欣快、降低疼痛的认知、降低呼吸的驱动力和呕吐。较大剂量时,显著的抑制呼吸、心动过缓、瞳孔缩小、麻痹和随之昏迷。另外,其他一些常见药物如奎宁、非那西汀、番木鳖辛、安替比林、咖啡因等常产生永久的神经系统损害,包括外周神经病变、弱视、脊髓病、脑白质病。共用受污染的针头是脑脓肿、急性心内膜炎、乙肝、AIDS、脓毒性关节炎和软组织感染的主要原因。至少 25%的街头用药者在开始活性阿片类滥用后在 10~20 年内死亡。

阿片类的慢性应用汇导致耐受(需要更高的剂量才能达到精神效果)和躯体依赖。短效的阿片类如海洛因、吗啡或氧可酮,戒断症状在末次用药后 8~12 小时就产生,2~3 天达到高峰,7~10 天消退。长效的阿片类如美沙酮戒断症状在末次用药后 2~4 天开始出现,3~4 天达到高峰,可以持续几周。

戒断产生恶心和腹泻、咳嗽、流泪、流涕、出汗、肌肉收缩、竖毛、发热、呼吸急促、高血压、弥散的全身疼痛、失眠和打哈欠。这些极度不适症状的缓解可以通过应用麻醉药品缓解从而导致更频繁的使用。最终,所有的个人努力均被寻求药物的行为而瓦解。

℞ 治疗

过量　高剂量的阿片类，不论是有自杀企图还是意外应用，当对其效能判断失误时，经常是致死性的。静脉应用后，毒性作用立刻显现，口服后作用的延迟变异很大。症状包括瞳孔缩小、呼吸表浅、心动过缓、低体温、麻痹或昏迷、肺水肿。治疗需要心脏呼吸支持和应用阿片拮抗剂纳洛酮(0.4mg IV，如无效或效果不佳，3～10 分钟重复使用)。与长效的海洛因(高达 24 小时)或美沙酮(高达 72 小时)相比，纳洛酮的作用在 2～3 小时内消退，所以必须对患者至少观察 1～3 天，以免中毒状态的重现。

戒断　戒断状态的治疗需要在第一天应用任何一种阿片类(如美沙酮 10～25mg，bid)以减少症状。剂量相对稳定，几天后降至最初用量的 10%～20%。但是，用阿片类进行脱毒治疗，在多数国家是处方药或受限的。因此药物治疗常集中于缓解症状如易蒙停可缓解腹泻、减充血剂可缓解流涕、非阿片类镇痛药缓解疼痛(如布洛芬)。也可以应用 α_2-肾上腺素能激动剂可乐定改善不适，用量 0.3mg 每次，每日 2 到 4 次，可降低交感神经亢进。必须密切监测血压。一些临床医师改进了这一治疗方案，应用低到中等剂量的苯二氮䓬类 2～5 天以缓解激越。

阿片维持　在阿片类成瘾的治疗中，美沙酮维持是广泛应用的治疗策略。美沙酮是一种长效作用的阿片类，最高剂量可达到 80～120mg/d(逐渐加量)。该剂量在阻断海洛因的致欣快、降低渴求和维持非法阿片类的禁用可以达到最佳效果。超过四分之三的患者可以通过应用美沙酮得到很好的监控，有可能维持脱离海洛因≥6 个月。在该过程中，美沙酮作为口服液体每日一次用药，周末在家里应用。长效的类似物如 LAAM，应用的剂量可以达到 80mg，每周 2 到 3 次。经过一段时间的维持治疗(通常 6 个月到≥1 年)，临床医生可以逐渐减少用量，每周减少 5%左右。另有一些药物被应用于维持治疗，包括 μ 阿片激动剂和 κ 拮抗剂丁丙诺啡 Buprenorphine。

阿片拮抗剂　阿片拮抗剂如纳曲酮与海洛因或其他阿片类药物在受体上竞争，以降低阿片的激动作用。经过长时间的应用，意在阻断阿片带来的“快感”，这些药物可以成为包括咨询和支持在内的整个治疗策略的一部分。纳曲酮 50mg/d 可以拮抗 15mg 的海洛因 24 小时。较高的剂量 125～150mg 可以更有效地阻断静脉应用 25mg 的海洛因 3 天。为了避免促发戒断综合征，在开始应用纳曲酮之前，患者应至少停用阿片类 5 天，且最初应用 0.4mg 或 0.8mg 短效的纳洛酮以确保其能耐受长效拮抗剂。

非药物治疗　许多阿片类依赖的个体进入主要建立在认知行为治疗方法上的治疗项目，以实行戒药、帮助个体重建无滥用物质的生活，避免复发，不论是住院还是门诊治疗，患者均不接受药物。

预防　除了终末期疾病，医生对患者应用阿片类药物时均应谨慎监测，尽可能维持低剂量用药，并短期应用，只要疼痛的水平达到一般人承受的程度即可。医生必须高度警觉自身阿片类滥用和依赖的风险，决不要自我用药。对于多有非医疗性的静脉药物依赖的个体，竭尽所能避免AIDS、肝炎、细菌性心内膜炎和其他应用感染针头导致的不良后果，可以考虑应用美沙酮维持和针头交换项目来实施。

（姜荣桓　于欣 译）

第 16 部分　药物副反应

206　药物副反应

药物副反应是临床最常出现的问题也是最常见的住院原因。药物副反应经常发生在服用多种药物的病人中并由以下原因引起：

- 自己调整处方药出现的错误(老年人相当普遍)。
- 药理作用过强(如接受抗高血压药物治疗的病人出现低血压)。
- 同时调整具有合成作用的药物(如阿司匹林和华法林)。
- 细胞毒作用(如乙酰氨基酚引起的肝坏死)。
- 免疫机制(如奎尼丁引起的血小板减少，肼苯哒嗪诱导的红斑狼疮)。
- 遗传性获得性酶缺陷(如磷酸伯氨喹诱导的 G6PD 缺乏的溶血性贫血)。
- 特异性反应(如氯霉素诱导的再生障碍性贫血)。

识别　病史非常重要。应考虑以下因素：

- 非处方药和相关因素如潜在的可能引起副反应的药物。
- 对以往相同药物的反应。
- 药物调整和临床表现进展之间的暂时联系。
- 停药或减量时临床表现的减轻。
- 小心地重新调整药物时临床表现反复发生(不太危险的反应)。
- 少见情况：(1)生化异常，如红细胞 G6PD 缺乏是药物诱导的溶血性贫血的原因；(2)在粒细胞缺乏，血小板减少，溶血性贫血的病人中出现异常的血清抗体。

表 206-1 列出了许多药物副反应的临床表现。它设计的并非完全和详尽。

表 206-1　药物副反应的临床表现

多系统表现	
过敏性反应	青霉素
头孢菌素类	普鲁卡因
右旋糖酐	苯妥英
胰岛素	普鲁卡因酰胺
碘化药物或相反的介质	磺胺类药
利多卡因	硫脲嘧啶

续表

多系统表现

发热
- 氨基水杨酸
- 二性霉素 B
- 抗组胺类药
- 青霉素类

血管性水肿
- ACE 抑制剂

药物诱导的红斑狼疮
- 头孢菌素类
- 肼苯哒嗪
- 碘剂
- 异烟肼
- 甲基多巴

过高热
- 抗精神病药

血清病
- 阿司匹林
- 青霉素类
- 丙基硫氧嘧啶
- 磺胺类药

内分泌表现

阿迪森综合征
- 白消安
- 酮康唑

溢乳(也可引起闭经)
- 甲基多巴
- 爱普杷嗪
- 三环抗抑郁类药

男乳女化
- 钙通道拮抗剂
- 洋地黄
- 雌激素类
- 灰黄霉素
- 异烟肼
- 甲基多巴
- 苯妥英钠
- 安体舒通
- 睾酮

性功能障碍
- β受体阻滞剂
- 可乐定
- 利尿剂
- 胍乙定
- 锂
- 大多数镇定剂
- 甲基多巴
- 口服避孕药
- 镇静药

甲状腺功能试验,障碍
- 乙酰唑胺
- 胺碘酮
- 氯磺丙脲
- 安妥明
- 考来替泊和烟酸
- 金盐
- 碘剂
- 锂
- 口服避孕药
- 爱普杷嗪
- 保泰松
- 苯妥英钠
- 磺胺类药
- 甲苯磺丁脲

续表

代谢表现

高胆红素血症
- 利福平

高钙血症
- 可吸收碱的抗酸剂
- 噻嗪类
- 维生素 D

高血糖
- 氯噻酮
- 二氮嗪
- 恩卡尼
- 利尿酸
- 呋塞米
- 糖皮质激素
- 生长激素
- 口服避孕药
- 噻嗪类

低血糖
- 胰岛素
- 口服避孕药
- 奎尼丁

高血钾
- ACE 阻滞剂
- 阿米洛利
- 细胞毒药物
- 洋地黄过量
- 肝素
- 锂

钾储备包括盐替代品
- 钾盐
- 安体舒通
- 琥珀胆碱
- 氨苯蝶啶

低血钾
- 碱诱导的碱中毒
- 二性霉素 B
- 利尿剂
- 庆大霉素
- 胰岛素
- 轻泻药滥用
- 盐皮质激素，一些糖皮质激素
- 渗透性利尿剂
- 拟交感神经药
- 四环素
- 茶碱
- 维生素 B_{12}

高尿酸血症
- 阿司匹林
- 细胞毒药物
- 利尿酸
- 呋塞米
- 营养过度
- 噻嗪类药

低钠血症
1. 稀释性
   - 卡马西平
   - 氯磺丙脲
   - 环磷酰胺
   - 利尿剂
   - 长春新碱
2. 盐消耗
- 利尿剂
- 灌肠剂
- 甘露醇

代谢性酸中毒
- 乙酰唑胺
- 三聚乙醛
- 水杨酸盐
- 安体舒通

续表

皮肤表现	
痤疮	青霉素
合成代谢和雄激素的类固醇	保泰松
溴化物	苯妥英钠
糖皮质激素	奎尼丁
碘剂	磺胺类药
异烟肼	固定的药疹
口服避孕药	巴比妥酸盐
脱发	卡托普利
细胞毒药物	保泰松
乙硫异烟胺	奎尼丁
肝素	水杨酸盐
口服避孕药	磺胺类药
湿疹	色素沉着
卡托普利	博莱霉素
乳膏和洗液	白消安
羊毛脂	氯喹和其他抗疟药
表面抗组胺药	促肾上腺皮质激素
表面抗菌剂	环磷酰胺
表面的局部麻醉剂	金盐
红斑多形性或史蒂文斯-约翰逊综合征	维生素 A 过多症
巴比妥酸盐	口服避孕药
氯磺丙脲	吩噻嗪
可待因	苔藓样皮疹
青霉素	对氨基水杨酸
保泰松	抗疟药
苯妥英钠	氯磺丙脲
水杨酸盐	金盐
磺胺	甲基多巴
砜	吩噻嗪
四环素	光照性皮炎
噻嗪类药	卡托普利
红斑结节	氯氮卓
口服避孕药	灰黄霉素
青霉素类	奈啶酮酸
磺胺类药	口服避孕药
剥脱性皮炎	吩噻嗪
巴比妥酸盐	磺胺类
金盐	磺酰脲

续表

皮肤表现	
四环素，特别是脱甲金霉素	毒性表皮坏死溶解(大疱的)
噻嗪类	别嘌呤醇
紫癜(也见血小板减少症)	巴比妥酸盐
别嘌呤醇	溴化物
氨苄西林	碘剂
阿司匹林	奈啶酮酸
糖皮质激素	青霉素
疹子(非特异性)	保泰松
别嘌呤醇	苯妥英钠
氨苄西林	磺胺类
巴比妥酸盐	荨麻疹
吲达帕胺	阿司匹林
甲基多巴	巴比妥酸盐
苯妥英钠	卡托普利
皮肤坏死	青霉素类
华法林	磺胺类
血液表现	
粒细胞缺乏症(也见于各类血细胞减少)	头孢哌酮
卡托普利	拉氧头孢
卡比马唑	嗜酸细胞增多
氯霉素	对氨基水杨酸
细胞毒类	氯磺丙脲
金盐	依托红霉素
吲哚美辛	丙米嗪
甲巯咪唑	L-色氨酸
羟保泰松	甲氨蝶呤
吩噻嗪	呋喃妥因
保泰松	丙卡巴肼
丙硫氧嘧啶	磺胺
磺胺类	溶血性贫血
甲苯磺丁脲	对氨基水杨酸
三环抗抑郁药	头孢菌素类
凝血异常	氯丙嗪
头孢羟唑钠甲酸酯	氨苯砜

续表

血液表现	
胰岛素	金盐
异烟肼	美芬妥英
左旋多巴	保泰松
甲灭酸	苯妥英钠
马法兰	阿的平(奎纳克林)
甲基多巴	磺胺类
青霉素类	三甲双酮
非那西汀	齐夫多定
普鲁卡因胺	纯红再障
奎尼丁	巯唑嘌呤
利福平	氯磺丙脲
磺胺类	异烟肼
G6PD 缺乏的溶血性贫血	苯妥英钠
见表 64-3	血小板减少(也见全血细胞减少症)
白细胞增多	乙酰唑胺
糖皮质激素	阿司匹林
锂	卡马西平
淋巴结病	羧苄青霉素
苯妥英钠	氯磺丙脲
扑米酮	氯噻酮
巨幼细胞性贫血	呋塞米
叶酸拮抗剂	金盐
氧化亚氮	肝素
口服避孕药	消炎痛
苯巴比妥	异烟肼
苯妥英钠	甲基多巴
扑米酮	羟羧氧酰胺菌素
氨苯蝶啶	保泰松
三甲氧苄氨嘧啶	苯妥英钠和其他乙内酰脲
全血细胞减少(再生障碍性贫血)	奎尼丁
卡马西平	奎宁
氯霉素	噻嗪类
细胞毒药	替卡西林

续表

心血管表现

心绞痛加重	液体潴留或充血性心衰
α受体阻滞剂	β受体阻滞剂
β受体阻滞剂	钙拮抗剂
麦角胺	雌激素
甲状腺素过多	吲哚美辛
肼苯哒嗪	甘露醇
羟甲丙基甲基麦角酰胺	米诺地尔
米诺地尔	保泰松
硝苯地平	类固醇
缩宫素	低血压
抗利尿激素	钙拮抗剂
心律失常	含枸橼酸盐的血
多柔比星	利尿剂
抗心律失常药	左旋多巴
阿托品	吗啡
抗胆碱酯酶	硝酸甘油
β受体阻滞剂	吩噻嗪
洋地黄	鱼精蛋白
依米丁	奎尼丁
锂	高血压
酚噻嗪类	停用可乐定
拟交感神经药	促皮质素
甲状腺激素	环孢菌素
三环抗抑郁药	糖皮质激素
异搏定	拟交感神经作用的单胺氧化酶抑制剂
房室阻滞	非甾体类消炎药
可乐定	口服避孕药
甲基多巴	拟交感神经药
异搏定	拟交感神经作用的三环抗抑郁药
心肌病	心包炎
多柔比星	依米丁
柔红霉素	肼苯哒嗪
伊米丁	羟甲丙基甲基麦角酰胺
锂	普鲁卡因胺
吩噻嗪	血小板血栓
磺胺类	口服避孕药
拟交感神经药	

续表

呼吸系统表现	
呼吸道阻塞	肺浸润
β受体阻滞剂	阿昔洛韦
头孢菌素类	胺碘酮
胆碱能药	硫唑嘌呤
非甾体类消炎药	博来霉素
青霉素类	白消胺
镇痛新	卡莫司汀
链霉素	丙丁酸氮芥
酒石黄(黄色药物)	环磷酰胺
咳嗽	马法兰
ACE抑制剂	氨甲喋呤
肺水肿	羟甲丙基甲基麦角酰胺
造影剂	丝裂霉素C
海洛因	呋喃妥因
美沙酮	丙卡巴肼
丙氧酚	磺胺类
胃肠表现	
胆汁郁积性黄疸	三环抗抑郁药
合成代谢类固醇	维拉帕米
男性荷尔蒙	腹泻或大肠炎
氯磺丙脲	抗生素(广谱)
依托红霉素	秋水仙碱
金盐	洋地黄
他巴唑	抗酸剂中的镁
呋喃妥因	甲基多巴
口服避孕药	弥漫性肝损伤
吩噻嗪类	对乙酰氨基酚
便秘或肠梗阻	别嘌呤醇
氢氧化铝	对氨基水杨酸
硫酸钡	氨苯砜
碳酸钙	依托红霉素
硫酸亚铁	乙硫异烟胺
铁离子交换树脂	格列苯脲
鸦片剂	氟烷
吩噻嗪类	异烟肼

续表

胃肠表现	
酮康唑	茶碱
甲巯咪唑	口腔环境
氨甲喋呤	1. 齿龈增生
甲氧氟烷	钙拮抗剂
甲基多巴	环孢菌素
单胺氧化酶抑制剂	苯妥英
烟酸	2. 唾腺水肿
尼莫的平	溴苄铵
呋喃妥因	可乐定
苯妥英	胍乙啶
丙氧芬	碘化物
丙硫氧嘧啶	保泰松
非那吡啶	3. 味觉障碍
利福平	双胍类
水杨酸盐	卡托普利
丙戊酸	灰黄霉素
磺胺类	锂
四环素	甲硝唑
维拉帕米	青霉胺
齐夫多定	利福平
肠道溃疡	4. 溃疡
固体氯化钾潴留	阿司匹林
吸收障碍	细胞毒药
对氨基水杨酸	龙胆紫
抗生素(广谱)	异丙肾上腺素
消胆胺	胰酶
秋水仙碱	胰腺炎
考来替泊	巯唑嘌呤
细胞毒药	依托红霉素
新霉素	呋噻米
苯巴比妥	糖皮质激素
苯妥英	鸦片
恶心或呕吐	口服避孕药
洋地黄	磺胺类
雌激素	噻嗪类
硫酸亚铁	胃溃疡或出血
左旋多巴	阿司匹林
鸦片	利尿酸
氯化钾	糖皮质激素
四环素	非甾体类消炎药

续表

肾/泌尿道表现	
膀胱功能障碍	开搏通
副交感神经拮抗类药	金盐
丙吡胺	青霉胺
单胺氧化酶抑制剂	苯茚满二酮
三环抗抑郁药	丙磺舒
结石	阻塞性尿路病
乙酰唑胺	肾外:二甲麦角新碱
维生素 D	内部的:细胞毒药
浓缩缺陷多尿	肾功能障碍
(or 肾原性 diabetes insipidus)	环孢素
脱甲金霉素	非甾体消炎药
锂	氨苯蝶啶
甲氧氟烷	肾小管酸中毒
维生素 D	乙酰唑胺
出血性膀胱炎	二性霉素 B
环磷酰胺	四环素降解产物
间质性肾炎	小管硬化
别嘌呤醇	氨基糖甙类
呋噻米	二性霉素 B
青霉素,特别是甲氧苯青霉素	粘菌素
苯茚满二酮	甲氧氟烷
磺胺类	粘菌素
噻嗪类	放射性碘造影剂
肾病	磺胺类
止痛剂(如非那西汀)	四环素
肾病综合征	
神经表现	
肌无力恶化	口服避孕药
氨基糖甙类	吩噻嗪类
粘菌素	三环抗抑郁药
锥体束外效应	头痛
丁酰苯，如氟哌啶醇	麦角胺
左旋多巴	硝酸甘油
甲基多巴	肼本哒嗪
甲氧氯普胺	吲哚美辛

续表

神经表现	
外周神经病变	长春新碱
胺碘酮	假性脑瘤(或颅内高压)
氯霉素	胺碘酮
氯喹	糖皮质激素,盐皮质激素
氯磺丙脲	维生素 A 过多症
安妥明	口服避孕药
脱甲金霉素	四环素
丙吡胺	癫痫发作
乙胺丁醇	苯丙胺类
乙硫异烟胺	兴奋剂
苯乙哌啶酮	异烟肼
肼苯哒嗪	利多卡因
异烟肼	锂
二甲麦角新碱	萘啶酮酸
甲硝唑	青霉素类
萘啶酸	吩噻嗪
呋喃妥因	毒扁豆碱
苯妥英	茶碱
多粘菌素	三环抗抑郁药
丙卡巴肼	长春新碱
链霉素	休克
甲苯磺丁脲	口服避孕药
三环抗抑郁药	
眼部表现	
白内障	噻嗪类
白消安	角膜水肿
苯丁酸氮芥	口服避孕药
糖皮质激素	角膜混浊
吩噻嗪	氯喹
色觉转变	吲哚美辛
巴比妥盐	维生素 D
洋地黄	青光眼
安眠酮	散瞳剂
链霉素	拟交感神经药

续表

眼部表现	
视神经炎	保泰松
对氨基水杨酸	奎宁
氯霉素	链霉素
乙胺丁醇	视网膜病
异烟肼	氯喹
青霉胺	吩噻嗪
吩噻嗪	
耳部表现	
聋	呋塞米
氨基甙类	去甲替林
阿司匹林	奎宁
博莱霉素	前庭疾病
氯喹	氨基甙类
红霉素	奎宁
利尿酸	
肌肉骨骼表现	
骨病	二性霉素 B
1. 骨质疏松	氯喹
糖皮质激素	安妥明
肝素	糖皮质激素
2. 骨软化	口服避孕药
氢氧化铝	肌炎
抗惊厥药物	吉非贝齐
苯乙哌啶酮	洛伐他汀
肌病或肌痛	
精神病学表现	
发狂和混乱状态	异烟肼
金刚烷胺	左旋多巴
氨茶碱	甲基多巴
副交感神经拮抗剂	青霉素类
抗抑郁药	吩噻嗪
西米替丁	镇痛药和安眠药
洋地黄	抑郁
糖皮质激素	苯丙胺

续表

精神病学表现

β受体阻滞剂
中枢激活的抗高血压药物
（利血平，甲基多巴，可乐宁）
糖皮质激素
左旋多巴

睡意
抗组胺类
抗焦虑药
可乐定
多数镇定剂
甲基多巴
三环抗抑郁药

幻觉状态
金刚烷胺
β受体阻滞剂
左旋多巴
哌替啶
麻醉剂
喷他佐辛
三环抗抑郁药

轻度躁狂，狂躁，兴奋反应
糖皮质激素
左旋多巴
单胺氧化酶抑制剂
拟交感神经剂
三环抗抑郁药

精神分裂症样或类似妄想狂的反应
苯丙胺
溴化物
糖皮质激素
左旋多巴
麦角酸
单胺氧化酶抑制剂
三环抗抑郁药

睡眠障碍
减食欲剂
左旋多巴
单胺氧化酶抑制剂
拟交感神经药

（黄晓军　鲍立）

第 17 部分　女 性 健 康

207　女性健康

无论男性还是女性，最常见的死亡原因是：(1)心脏疾病；(2)癌症；(3)脑血管疾病。尽管通常人们误认为乳腺癌是引起女性死亡最常见的原因，但肺癌却是癌症死亡首要原因。这些误区使人们一直对女性可控的危险因素(如脂代谢紊乱、高血压和吸烟)关注不够。不仅如此，美国女性的平均寿命比男性高出 5.7 年，绝大部分年龄相关性疾病发生在女性身上。关于围绝经期及绝经期后的激素治疗问题的讨论，参见 178 章。

健康和疾病的性别差异

阿尔茨海默病(参见 190 章)

由于女性生存时间的延长，以及大脑形状、结构和功能组织存在性别差异，阿尔茨海默病(AD)对女性的影响几乎是男性的两倍。绝经期后的激素治疗可能影响认知功能，加重 AD 的发展。

冠心病(参见 123 章)

与男性冠心病(CHD)患者相比，女性冠心病患者通常比男性大 10～15 岁，表现也不同，女性并发症更常见，如高血压、充血性心力衰竭和糖尿病。女性容易有不典型症状，如恶心、呕吐、消化不良和肩背疼痛。内科医师较少考虑女性患者的胸痛为心脏疾病，而且较少对女性患者进行心脏病的系统诊断和治疗。尽管对女性可控危险因素的干预比男性少，但冠心病的常见危险因素在两个群体中相同。

糖尿病(参见 176 章)

女性 2 型糖尿病更多见，与女性肥胖的比例高有关。多囊卵巢综合征和妊娠糖尿病在绝经前女性常见，增加了 2 型糖尿病的危险。患糖尿病的绝经前女性与患糖尿病男性发展为冠心病的几率相同。

高血压(参见 122 章)

作为年龄相关性疾病，在 60 岁以上的群体中，女性比男性高血压

更多见。抗高血压药物对男性和女性同样有效，而女性患者的药物副作用可能更多见。

自身免疫性疾病(参见 161 章)

绝大多数自身免疫疾病在女性中更多见，包括自身免疫性甲状腺疾病和肝脏疾病，狼疮，类风湿性关节炎，硬皮病，多发硬化病和特发性血小板减少性紫癜。这些疾病存在性别差异的机制仍不明确。

HIV 感染(参见 91 章)

高危性伴侣异性间的接触是 HIV 最迅速的播散途径。HIV 感染的女性的 CD4 细胞计数比男性下降得更快。其他性传播疾病，如衣原体感染和淋病，也是引起女性不孕的重要原因，此外，乳头瘤病毒感染是宫颈癌的癌前病变。

骨质疏松(参见 180 章)

与同龄男性相比，骨质疏松在绝经后女性的发生率更高。因为男性能聚集更多的骨质，丢失骨质的速度比女性慢。钙的摄入，维生素 D 和雌激素在成骨和破骨中都充当了重要角色。

药理学

一般女性比男性的体重轻、器官小、体脂含量较高、体内含水量少。性腺类固醇激素、月经周期和妊娠都能影响药物作用。女性比男性接受的药物治疗更多，包括非处方药物和保健品。药物治疗的依从性较好及上述生理差异，使女性药物副作用的发生率更高。

精神心理疾病(参见 201 及 203 章)

抑郁、焦虑和进食异常(暴食症或贪食癖，神经性厌食)在女性中更常见。10%的妊娠女性和 10%～15%的绝经后女性患有抑郁症。

物质滥用和吸烟(参见 204 章)

物质滥用在男性中比女性更常见。然而，同男性相比，较少诊断女性酗酒而且酗酒女性较少寻求帮助。当她们寻求帮助时，更多的是来自内科医师而不是治疗机构。酗酒女性比酗酒男性的饮酒量少，但是酗酒所造成损害的程度一样。吸烟的男性比女性要多，但是男性吸烟流行程度减少的速度比女性快。

对女性的暴力

家庭暴力是女性受伤的最常见原因。遭受家庭暴力的女性可能表现为慢性腹痛、头痛、物质滥用及进食异常，或者是非常明显的表现，如外伤。性侵害是最常见的针对女性的犯罪行为，可以来自配偶、非配偶，而且熟人比陌生人更常见。

第 18 部分　健康维持与疾病预防

208　健康维持与疾病预防

卫生保健的基本目标是预防疾病或极早发现从而有效干预。通常与常见病有关,这些疾病往往经历较长的潜伏期。疾病本身导致的负担比较重时,定期监测最有效。早期发现疾病能有效减少疾病率和死亡率;不论用何种方法,应监测携带危险因素的无症状个体。假阳性结果可能导致不必要的实验室检查、侵袭性操作、增加病人的焦虑心理。通过一些数据测量能够使我们对监测和预防性干预的潜在获益进行更好的评价:

- 需要监测的样本数量可能改变个体的结果;
- 对疾病监测的绝对影响(例如,每千例被监测病人中挽救的人数);
- 监测对疾病结局的相对影响(例如,死亡减少的百分数);
- 获救病人每年的花费;
- 人群的平均预期寿命的增加。

目前的推荐包括:50 岁以下群体每 1～3 年进行系列卫生保健检查,50 岁以上每年进行一次体检。既往史包括:药物治疗史、过敏史、饮食史、烟酒嗜好、性行为和安全防护措施(汽车安全带和头盔使用、枪支拥有情况),以及完整的家族史。系统的测量应当包括身高、体重、体重指数和血压。监测项目还应当包括家庭暴力和抑郁。

卫生保健建议的提供者应在卫生保健中心工作。烟酒使用、饮食和运动情况对预防死亡有巨大的影响。研究表明,当行为改变难以实现时,即使内科医师给予短暂(<5min)的戒烟忠告,也会使长期戒烟率显著增加。在预防性咨询中应提供关于如何进行自身检查(例如,皮肤、乳腺、睾丸)的指导。

年龄特异性死亡率和相关的预防策略见表 208-1。表 208-2 为来自美国预防服务工作组(Preventive Services Task Force)的正式推荐。

表 208-1 死亡原因的年龄特异性及相关的预防选择

年龄组	年龄特异性死亡的前几位病因	针对每一个特定人群的监测/预防干预措施
<35	1. 意外 2. 自杀 3. 他杀 4. 恶性肿瘤 5. 心脏病 6. HIV	• 劝告常规使用安全带(1) • 讨论饮酒及酒后驾车的危险性(1) • 询问是否应用过破伤风疫苗,每 10 年重复应用(1) • 询问枪支使用或枪支拥有情况(2,3) • 评价物质滥用史包括酗酒史(2,3) • 监测家庭暴力(2,3) • 监测抑郁和/或自杀/他杀思维倾向(2,3) • 每年进行巴氏涂片进行宫颈癌筛查(4) • 推荐皮肤、乳腺和睾丸的自我检查(4) • 推荐避免紫外线照射和常规使用防晒措施(4) • 每年监测血压、身高、体重和体重指数(5) • 讨论吸烟对健康的危险性,对较年轻的吸烟者强调吸烟对美观和经济的影响以提高戒烟率(4,5) • 对有性生活的女性进行衣原体监测并建议避孕(6) • 如果有高危性行为或曾有任何性传播疾病病史需要进行 HIV,乙肝病毒,梅毒测试(6)

续表

年龄组	年龄特异性死亡的前几位病因	针对每一个特定人群的监测/预防干预措施
35～44	1. 恶性肿瘤 2. 意外 3. 心脏病 4. 自杀 5. HIV 6. 慢性肝病	以上所有项目均应遵循 • 重新评价吸烟状态，每一次访问都对戒烟进行鼓励(1,3) • 对恶性肿瘤的家族史进行详尽的了解，如果患者有显著增加的危险因素要对其开始早期监测/预防措施(1) • 评价所有心脏病危险因素(包括监测糖尿病和高脂血症)并考虑对血管事件的 10 年危险性>10%的病人进行阿司匹林的一级预防(3) • 评价慢性酗酒、病毒性肝炎的危险因素或其他慢性肝脏疾病发展的危险性(6)
45～54	1. 恶性肿瘤 2. 心脏病 3. 意外 4. 慢性肝病 5. 脑血管病 6. 自杀	以上所有项目均应遵循 • 重新评价吸烟状态，每一次访问都对戒烟进行鼓励(1,2) • 开始乳腺癌的监测，从 40 岁或 50 岁开始每年进行乳腺 X 线照相(1) • 50 岁以上的病人每年检查 PSA 进行前列腺癌的监测和直肠指诊(非裔美国人或有阳性家族史的病人可能更早些)(1) • 通过下列之一的方式进行结肠癌的监测：大便潜血、纤维结肠镜，对比钡剂灌肠或结肠镜检查(1) • 50 岁以上的病人重新评价疫苗状态，重点考虑肺炎链球菌、流感、破伤风和肝炎病毒疫苗(10)

续表

年龄组	年龄特异性死亡的前几位病因	针对每一个特定人群的监测/预防干预措施
55～64	1. 恶性肿瘤	以上所有项目均应遵循
	2. 心脏病	• 重新评价吸烟状态，每一次访问都对戒烟进行鼓励(1,2,3)
	3. 慢性下呼吸道疾病	• 重新评价心脏功能状态和危险因素(2,5) • 开始启动冠心病的一级和二级预防(2,5)
	4. 脑血管病	• 通过运动踏车试验对冠心病进行危险分层(2,5)
	5. 糖尿病	• 对长期吸烟者进行肺功能测试来评价慢性阻塞性气道疾病的发展情况(3,7)
	6. 意外	• 对所有 50 岁以上的吸烟者注射流感疫苗和肺炎链球菌疫苗(3,7)
	7. 肺炎/流感	• 对所有绝经后女性(及所有有危险因素的男性)进行骨质疏松的监测(6)
65～74	(1～7 与 55～64 年龄组相同)	以上所有项目均应遵循
		• 重新评价吸烟状态，每一次访问都对戒烟进行鼓励(1,2,3) • 重新评价所有 65 岁以上病人的疫苗状态，强调流感疫苗和肺炎链球菌(3,7) • 监测痴呆和抑郁(4,6)
		• 监测视力及听觉障碍，家庭安全问题和老年人虐待事件(4,6)

表 208-2 美国预防工作组对正常的成年人推荐的临床预防措施

测试或异常	人群，[a] 年龄	频率
血压、身高和体重	>18	周期性
胆固醇	男性>35 岁	每 5 年
	女性>45 岁	每 5 年
糖尿病	>45 岁，如果有其他危险因素需要更早	每 3 年
巴氏涂片	21～65 岁期间从有性生活开始的 3 年以内	每 1～3 年
衣原体	女性 18～25 岁	每 1～2 年
乳腺 X 线[a]	女性>40 岁	每 1～2 年
结肠癌	>50 岁	
大便潜血		每年
和/或纤维结肠镜		每 5 年
或结肠镜		每 10 年
骨质疏松	女性>65 岁，如果有危险>60 岁	周期性
酗酒	>18 岁	周期性
视力、听觉	>65 岁	周期性
成人免疫		
破伤风	>18 岁	每 10 年
水痘	只有免疫低下者，>18 岁	2 剂
麻疹、腮腺炎、风疹(MMR)	女性，育龄期	1 剂
肺炎链球菌	>65 岁	1 剂
流感	>50 岁	每年

[a] 有阳性家族史时测试应当更早、更频繁。随机、对照试验证明大便潜血检测(FOBT)减少了 15%～30%的死亡率。尽管随机试验没有进行纤维结肠镜或结肠镜检测，设计良好的病例对照研究表明二者结果相似，或者 FOBT 的相关性更好

注意：前列腺特异性抗原(PSA)检测对早期发现前列腺癌很有帮助，但是对改善健康与后的证据还未定论。一些专业机构推荐 PSA 检测，并在临床广泛应用，但是目前为被美国预防服务工作组所推荐

资料来源：改编自美国预防服务工作组：临床预防服务指南，第 2 版及第 3 版(www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm)

（黄樱硕　刘梅林 译）

第19部分　实验参考值

209　附录:临床重要的实验参考值

在准备试验参考值的时候,作者要考虑到很多国家和医学杂志使用国际单位。然而,临床实验室常常继续报告传统单位。因此,附录收入了两个系统。

从一个系统转化为另一个可以用下面的方法:

mmol/L＝mg/dl×10/原子量(或分子量)

mg/dl＝mmol×原子量(或分子量)/10

实验测定参考值

表209-1　血常规和血凝

项目	SI单位	传统单位
抗凝血酶		
抗原	220～390mg/L	22～39mg/dl
功能	0.8～1.30U/L	80%～130%
出血时间(成人)	2～9.5分	2～9.5分
碳氧血红蛋白		
不吸烟者	0～0.023	0～2.3%
吸烟者	0.021～0.042	2.1～4.2%
D-二聚体	<0.5mg/L	<0.5μg/ml
白细胞分类		
中性粒细胞	0.40～0.70	40%～70%
杆状核细胞	0.0～0.10	0～10%
淋巴细胞	0.22～0.44	22%～44%
单核细胞	0.04～0.11	4%～11%
嗜酸细胞	0.0～0.8	0～8%
嗜碱细胞	0.0～0.03	0～3%
红细胞计数		
成年男性	$(4.50～5.90)\times10^{12}$/L	$(4.50～5.90)\times10^{6}/mm^{3}$
成年女性	$(4.00～5.20)\times10^{12}$/L	$(4.00～5.20)\times10^{6}/mm^{3}$
红细胞沉降率		
女性	1～25mm/h	1～25mm/h

续表

项目	SI 单位	传统单位
男性	0～17mm/h	0～17mm/h
铁蛋白		
男性	30～300μg/L	30～300ng/ml
女性	10～200μg/L	10～200ng/ml
纤维蛋白(原)降解产物	<2.5mg/L	<2.5μg/ml
纤维蛋白原	1.50～4.00g/L	150～400mg/dl
叶酸	7.0～39.7nmol/L	3.1～17.5ng/ml
触珠蛋白	0.16～1.99g/L	16～199mg/dl
压积		
成年男性	0.41～0.53	41.0～53.0
成年女性	0.36～0.46	36.0～46.0
血红蛋白		
血浆	0.01～0.05g/L	1～5mg/dl
全血：		
成年男性	8.4～10.9mmol/L	13.5～17.5g/dl
成年女性	7.4～9.9mmol/L	12.0～16.0g/dl
血红蛋白电泳		
血红蛋白 A	0.95～0.98	95%～98%
血红蛋白 A_2	0.015～0.035	1.5%～3.5%
血红蛋白 F	0～0.02	0～2.0%
同型半胱氨酸	0～12μmol/L	0～12μmol/L
血清铁	5.4～28.7μmol/L	30～160μg/dl
总铁结合力	40.8～76.7μmol/L	228～428μg/dl
平均红细胞血红蛋白含量(MCH)	26.0～34.0pg/cell	26.0～34.0pg/cell
平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)	310～370g/L	31.0～37.0g/dl
平均红细胞体积(MCV)		
男性(成年)	78～100fl	78～100μm^3
女性(成年)	78～102fl	78～102μm^3
高铁血红蛋白		大于总血红蛋白的 1%
活化的部分凝血酶原时间(APTT)	22.1～35.1s	22.1～35.1s
纤溶酶原		

续表

项目	SI 单位	传统单位
抗原	84～140mg/L	8.4～14.0mg/dl
功能	0.80～1.30	80%～130%
纤溶酶原激活抑制物 1	4～43μg/L	4～43ng/ml
血小板计数	150～350×10^9/L	150～350×10^3/mm^3
蛋白 C	0.70～1.40	70%～140%
蛋白 S	0.70～1.40	70%～140%
凝血酶原时间 PT	11.1～13.1s	11.1～13.1s
网织红细胞	0.005～0.025 红细胞	0.5%～2.5%红细胞
凝血酶时间	16～24s	16～24s
总嗜酸细胞	(70～140)×10^6/L	70～140/mm^3
维生素 B_{12}	185pmol/L	>250pg/ml

表 209-2　临床化学

项目	SI 单位	传统单位
白蛋白	35～55g/L	3.5～5.5g/dl
醛缩酶	0～100nkat/L	0～6U/L
α_1 抗胰蛋白酶	0.8～2.1g/L	85～213mg/dl
甲胎蛋白	<15μg/L	<15ng/ml
转氨酶		
谷草转氨酶	0～0.58μkat/L	0～35U/L
谷丙转氨酶	0～0.58μkat/L	0～35U/L
血氨	6～47μmol/L	10～80μg/dl
淀粉酶	0.8～3.2μkat/L	60～180U/L
血管紧张素转化酶	<670nkat/L	<40U/L
负离子间隙	7～16mmol/L	7～16mmol/L
动脉血气		
[HCO_3^-]	21～28mmol/L	21～30meq/L
P_{CO_2}	4.7～5.9kPa	35～45mmHg
pH	7.38～7.44	
P_{O_2}	11～13kPa	80～100mmHg
β2 微球蛋白	1.2～2.8mg/L	1.2～2.8mg/L
	≤200μg/L	≤200μg/L
胆红素		
总胆	5.1～17μmol/L	0.3～1.0mg/dl

续表

项目	SI 单位	传统单位
直胆	1.7～5.1μmol/L	0.1～0.3mg/dl
间胆	3.4～12μmol/L	0.2～0.7mg/dl
脑型钠尿肽(BNP)	年龄性别各异	年龄性别各异
	<167ng/L	<167pg/ml
钙离子	1.1～1.4mmol/L	4.5～5.6mg/dl
钙	2.2～2.6mmol/L	9～10.5mg/dl
CA-15-3	0～30kU/L	0～30U/ml
CA 19-9	0～37kU/L	0～37U/ml
CA 27-29	0～32kU/L	0～32U/ml
CA 125	0～35kU/L	0～35U/ml
降血钙素		
男性	3～26ng/L	3～26pg/ml
女性	2～17ng/L	2～7pg/ml
二氧化碳分压	4.7～5.9kPa	35～45mmHg
一氧化碳量	20%血红素	
癌胚抗原	0.0～3.4μg/L	0.0～3.4ng/ml
氯离子	98～106mmol/L	98～106meq/L
C 肽		
总肌酸激酶 CK		
女性	0.67～2.50μkat/L	40～150U/L
男性	1.00～6.67μkat/L	60～400U/L
CK-MB	0～7μg/L	0～7ng/ml
肌酐	<133μmol/L	<1.5mg/dl
促红素	5～36U/L	
铁蛋白		
女性	10～200μg/L	10～200ng/ml
男性	15～400μg/L	15～400ng/ml
γ-GT	1～94U/L	1～94U/L
血糖(空腹)		
正常	4.2～6.4mmol/L	75～115mg/dl
糖尿病	>7.0mmol/L	>125mg/dl
血糖(餐后 2h)	<6.7mmol/L	<120mh/dl
糖化血红蛋白	0.038～0.046Hb	3.8%～6.4%
同型半胱氨酸	4～12μmol/L	4～12μmol/L

续表

项目	SI 单位	传统单位
血清铁	9～27μmol/L	50～150μg/dl
铁结合力	45～66μmol/L	250～370μg/dl
铁饱和度	0.2～0.45	20～45%
乳酸脱氢酶	1.7～3.2μkat/L	100～190U/L
乳酸	0.6～1.7mmol/L	5～15mg/dl
脂肪酶	0～2.66μkat/L	0～160U/L
脂蛋白(a)	0～300mg/L	0～30mg/dl
24h 尿微量白蛋白	<0.2g/L 或<0.031g/24h	<20mg/L 或<31mg/24h
晨尿白蛋白	<0.03g/g 肌酐	<0.03mg/mg 肌酐
肌红蛋白		
男性	19～92μg/L	
女性	12～76μg/L	
渗透压	285～295mmol/kg 血清水	285～295mosmol/kg 血清水
骨钙素	3.1～14μg/L	3.1～14ng/ml
氧饱和度(海平面)	0.97mol/mol	97%
	0.60～0.85mol/mol	60～85%
氧分压	11～13kPa	80～100mmHg
pH	7.38～7.44	
甲状旁腺激素相关肽	<1.3pmol/L	<1.3pmol/L
酸性磷酸酶	0.90nkat/L	0～5.5U/L
碱性磷酸酶	0.5～2.0nkat/L	30～120U/L
无机磷	1.0～1.4mmol/L	3～4.5mg/dl
钾	3.5～5.0mmol/L	3.5～5.0meq/L
前列腺特异性抗原		
女性	<0.5μg/L	<0.5ng/ml
男性		
<40 岁	0.0～2.0μg/L	0.0～2.0ng/ml
>40 岁	0.0～4.0μg/L	0.0～4.0ng/ml
游离 PSA(45～75 男性 PSA4～20μg/L)	>0.25 为良性前列腺增生	>25%为良性前列腺增生
总蛋白	55～80g/L	5.5～8.0g/dl
蛋白比例		
白蛋白	35～55g/L	3.5～5.5g/dl(50%～60%)

续表

项目	SI单位	传统单位
球蛋白	20～35g/L	2.0～3.5g/dl(40%～50%)
α_1	2～4g/L	0.2～0.4g/dl(4.2%～7.2%)
α_2	5～9g/L	0.5～0.9g/dl(6.8%～12%)
β	6～11g/L	0.6～1.1g/dl(9.3%～15%)
γ	7～17g/L	0.7～1.7g/dl(13%～23%)
钠	136～145mmol/L	136～145meq/L
转铁蛋白	2.3～2.9g/L	230～390mg/dl
甘油三酯	<1.8mmol/L	<160mg/dl
肌钙蛋白 I	0～0.4μg/L	0～0.4ng/ml
肌钙蛋白 T	0～0.1μg/L	0～0.1ng/ml
尿素氮	3.6～7.1mmol/L	10～20mg/dl
尿酸		
男性	150～480μmol/L	2.5～8.0mg/dl
女性	90～360μmol/L	1.5～6.0mg/dl

表 209-3 代谢和内分泌检测

项目	SI单位	传统单位
ACTH	1.3～16.7pmol/L	6.0～76.0pg/ml
醛固酮(成人)		
仰卧,普通钠饮食	55～250pmol/L	2～9ng/dl
直立,普通钠饮食		比仰卧高2～5倍
仰卧,低钠饮食		比普通钠饮食高2～5倍
皮质醇		
空腹,8am～中午	138～690nmol/L	5～25μg/dl
中午～8pm	138～414nmol/L	5～15μg/dl
8pm～8am	0～276nmol/L	0～10μg/dl
游离皮质醇(尿)	55～193nmol/24h	20～70μg/24h
肾上腺素(尿)	0～109nmol/d	0～20μg/d
雌二醇		
女性		
月经期		
卵泡期	184～532pmol/L	20～145pg/ml
中间期	411～1626pmol/L	112～443pg/ml
黄体期	184～885pmol/L	20～241pg/ml

续表

项目	SI 单位	传统单位
绝经后	<217pmol/L	<59pg/ml
男性	<184pmol/L	<20pg/ml
卵泡刺激素		
女性		
月经期		
卵泡期	3.0～20.0IU/L	3.0～20.0U/L
排卵期	9.0～26.0IU/L	9.0～26.0U/L
黄体期	1.0～12.0IU/L	1.0～12.0U/L
绝经后	18.0～153.0IU/L	18.0～153.0U/L
男性	1.0～12.0IU/L	1.0～12.0U/L
胃泌素	<100ng/L	<100pg/ml
生长激素(静息)	0.5～17.0μg/L	0.5～17.0ng/ml
人绒毛膜促性腺激素	<5IU/L	<5mIU/ml
17 羟孕酮(成人)		
男性	0.15nmol/L	5～250ng/dl
女性		
卵泡期	0.6～3.0nmol/L	20～200ng/dl
中间期	3～7.5nmol/L	100～250ng/dl
黄体期	3～15nmol/L	100～500ng/dl
绝经后	≤2.1nmol/L	≤70ng/dl
5～羟吲哚乙酸(尿 5～HIAA)	10.5～36.6μmol/d	2～7mg/d
17～酮类固醇(尿)	10～42μmol/d	3～12mg/d
黄体生成素		
女性		
月经期		
卵泡期	2.0～15.0U/L	2.0～15.0U/L
排卵期	22.0～105.0U/L	22.0～105.0U/L
黄体期	0.6～19.0U/L	0.6～19.0U/L
绝经后	16.0～64.0U/L	16.0～64.0U/L
男性	2.0～12.0U/L	2.0～12.0U/L
甲氧基肾上腺素(尿)	0.03～0.69mmol/mol 肌酐	0.05～1.20μg/mg 肌酐
去甲肾上腺素(尿)	89～473nmol/d	15～80μg/d
甲状旁腺素	10～60ng/L	10～60pg/ml

续表

项目	SI 单位	传统单位
孕酮		
女性		
卵泡期	<3.18nmol/L	<1.0ng/ml
中间期	9.54～63.6nmol/L	3～20ng/ml
男性	<3.18nmol/L	<1.0ng/ml
催乳素		
女性	0～20μg/L	1.9～25.9ng/ml
男性	0～15μg/L	1.6～23.0ng/ml
肾素（成人，正常钠饮食）		
卧位	0.08～0.83ng/(L～s)	0.3～3.0ng/(mL/h)
立位	0.28～2.5ng/(L～s)	1.0～9.0ng/(mL/h)
生长调节素 C（IGF-1）（成人）		
16～24 岁	182～780μg/L	182～780ng/ml
25～39 岁	114～492μg/L	114～492ng/ml
40～54 岁	90～360μg/L	90～360ng/ml
>54 岁	71～290μg/L	71～290ng/ml
睾丸酮（总的，清晨样本）		
女性	0.21～2.98nmol/L	6～86ng/dl
男性	9.36～37.10nmol/L	270～1070ng/dl
甲状腺素	0～60μg/L	0～60ng/ml
甲状腺素结合指数（THBI 或 T_3RU）	0.83～1.17mol 比	0.83～1.17
（游离）甲状腺指数	4.2～13	4.2～13
甲状腺刺激激素	0.5～4.7mU/L	0.5～4.7μU/ml
甲状腺素，总（T_4）	58～140nmol/L	4.5～10.9μg/dl
三碘甲状腺氨酸，总（T_3）	0.92～2.78nmol/L	60～181ng/dl
甲状腺素，游离（fT_4）	10.3～35pmol/L	0.8～2.7ng/dl
三碘甲状腺氨酸，游离（fT_3）	0.22～6.78nmol/L	1.4～4.4pg/ml
香草扁桃酸（VMA），尿	7.6～37.9μmol/d	0.15～1.2mg/d

表 209-4 毒理和治疗药物监测

药物	治疗范围		中毒水平	
	传统单位	SI 单位	传统单位	SI 单位
对乙酰氨基酚	10～30μg/ml	66～199μmol/L	＞200μg/ml	＞1324μmol/L
阿米卡星				
峰值	25～35μg/ml	43～60μmol/L	＞35μg/ml	＞60μmol/L
通过	4～8μg/ml	6.8～13.7μmol/L	＞10μg/ml	＞17μmol/L
可卡因			＞1000ng/ml	＞3300nmol/L
环孢素	依赖取血时间移植类型在 100～400ng/ml	依赖取血时间移植类型在 83～333nmol/L	依赖取血时间和移植类型	依赖取血时间和移植类型
地高辛	0.8～2.0ng/ml	1.0～2.6nmol/L	＞2.5ng/ml	＞3.2μmol/L
乙醇			＞300mg/dl	＞65mmol/L
行为改变	＞20mg/dl	＞4.3mmol/L		
临床中毒	＞100mg/dl	＞1g/L		
庆大霉素				
峰值	8～10μg/ml	16.7～20.9μmol/L	＞10μg/ml	＞21μmol/L
通过	2～4μg/ml	4.2～8.4μmol/L	＞4μg/ml	＞8.4μmol/L

续表

药物	治疗范围		中毒水平	
	传统单位	SI 单位	传统单位	SI 单位
布洛芬	10～50μg/ml	49～243μmol/L	100～700μg/ml	485～3395μmol/L
锂	0. 6～1. 2meq/L	0. 6～1. 2nmol/L	>2meq/L	>2nmol/L
美沙酮	100～400ng/ml	0. 32～1. 29μmol/L	>2000ng/ml	>6. 46μmol/L
苯妥英	10～20μg/ml	40～79μmol/L	>20μg/ml	>79μmol/L
普鲁卡因	4～10μg/ml	17～42μmol/L	>10～12μg/ml	>42～51μmol/L
奎尼丁	2～5μg/ml	6～15μmol/L	>6μg/ml	>18μmol/L
水杨酸盐	150～300μg/ml	1086～2172μmol/L	>300μg/ml	>2172μmol/L
茶碱	8～20μg/ml	44～111μmol/L	>20μg/ml	>110μmol/L
托普霉素				
峰值	8～10μg/ml	17～21μmol/L	>10μg/ml	>21μmol/L
通过	<4μg/ml	<9μmol/L	>4μg/ml	>9μmol/L
万古霉素				
峰值	18～26μg/ml	12～18μmol/L	>80～100μg/ml	>55～69μmol/L
通过	5～10μg/ml	3～7μmol/L		

表 209-5 维生素和选择性示踪矿物

名称	SI 单位	传统单位
铝	<0.2μmol/L	<5.41μg/L
	5～30μg/L	0.19～1.11μmol/L
砷	0.03～0.31μmol/L	2～23μg/L
	0.07～0.67μmol/d	5～50μg/d
叶酸	7～36nmol/L cells	3～16ng/ml cells
铅(成人)	<0.5～1μmol/L	<10～20μg/dl
汞	3.0～294nmol/L	0.6～59μg/L
维生素 A	0.7～3.5μmol/L	20～100μg/dl
维生素 B_1	0～75nmol/L	0～2μg/dl
维生素 B_2	106～638nmol/L	4～24μg/dl
维生素 B_6	20～121nmol/L	5～30ng/ml
维生素 B_{12}	148～590pmol/L	200～800pg/ml
维生素 C	23～57μmol/L	0.4～1.0mg/dl
维生素 D_3,1,25 二氢	60～108pmol/L	25～45pg/ml
夏季	37.4～200nmol/L	15～80ng/ml
冬季	34.9～105nmol/L	14～42ng/ml
维生素 E	12～42μmol/L	5～18μg/ml
维生素 K	0.29～2.64nmol/L	0.13～1.19ng/ml
锌	11.5～18.5μmol/L	75～120μg/dl

表 209-6 LDL,总,HDL 胆固醇

LDL 胆固醇	
<100	最佳
100～129	近或高于正常
130～159	临界高值
160～189	高
≥190	非常高
总胆固醇	
<200	达标
200～239	临界高值
≥240	高
HDL 胆固醇	
<40	低
≥60	高

表 209-7 脑脊液[a]

成分	SI 单位	传统单位
pH	7.31～7.34	
糖	2.22～3.89mmol/L	40～70mg/dl
总蛋白	0.15～0.5g/L	15～50mg/dl
IgG	0.009～0.057g/L	0.9～5.7mg/dl
IgG 指数[b]	0.29～0.59	
寡克隆条带(OGB)	<2 带没有出现在对应血清中	
脑脊液压力		50～180mmH_2O
红细胞数	0	
白细胞		
总	0～5 单个核细胞/mm^3	
分类		
淋巴	60%～70%	
单核	30%～50%	
中性	无	

[a] 由于脑脊液浓度是和血浆平衡的，所以要迅速同时抽取血液进行比较，血糖等项目波动迅速，需要尽快取血

[b] IgG 指数=CSF IgG(mg/dl)×血清白蛋白(g/dl)/血清 IgG(g/dl)×CSF 白蛋白(mg/dl)

表 209-8 尿液分析

	SI 单位	传统单位
淀粉酶/肌酐清除率[$(Cl_{am}/Cl_{cr})\times100$]	1～5	1～5
钙(10meq/d 或 200mg/d 钙摄入)	<7.5mmol/d	<300mg/d
肌酐	8.8～14mmol/d	1.0～1.6g/d
嗜酸细胞	<100 个/ml	100 个/ml
糖(氧化酶法)	0.3～1.7mmol/d	50～300mg/d
5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)	10～47μmol/d	2～9mg/d
微量白蛋白	<0.02g/L	<20mg/L
草酸盐	228～684μmol/d	20～60mg/d

续表

	SI 单位	传统单位
pH	5.0～9.0	5.0～9.0
磷酸盐(随饮食变化)	12.9～42.0mmol/d	400～1300mg/d
钾(随饮食变化)	25～100mmol/d	25～100meq/d
蛋白	<0.15g/d	<150mg/d
钠(随饮食变化)	100～260mmol/d	100～260meq/d
比重	1.001～1.035	
尿酸(普食)	1.49～4.76mmol/d	250～800mg/d

特殊功能试验

表 209-9　循环功能检测

测试	SI 单位	传统单位
动静脉氧分压	30～50mL/L	30～50mL/L
心输出量(Fick)	2.5～3.6L/m² 体表面积每分钟	2.5～3.6L/m² 体表面积每分钟
收缩指标		
最大左室(dp/dt)/DP	220kPa/s	1650mmHg/s
当 DP=5.3kPa	(176～250kPa/s)	(1320～1880mmHg/s)
(40mmHg)	(37.6±12.2)/s	(37.6±12.2)/s
平均标化收缩射血率(造影)	3.32±0.84 舒张末容量/秒	3.32±0.84 舒张末容量/秒
平均圆周纤维缩短率(造影)	1.83±0.56 圆周/秒	1.83±0.56 圆周/秒
射血分数;stroke 容积/舒张末容积(SV/EDV)	0.67±0.08 (0.55～0.78)	0.67±0.08 (0.55～0.78)
舒张末容积	70±20.0mL/m² (60～88mL/m²)	70±20.0mL/m² (60～88mL/m²)
收缩末容积	25±5.0mL/m² (20～33mL/m²)	25±5.0mL/m² (20～33mL/m²)
肺血管阻力	2～12(kPa·s)/L	20～130(dyn·s)/cm²
体循环阻力	77～150(kPa·s)/L	770～1600(dyn·s)/cm²

表 209-10 肺生理有用的指标

	代号	典型值 男，40 岁，75kg，175cm	典型值 女，40 岁，60kg，160cm
肺机械			
肺活量检测-容积-时间曲线			
用力肺活量	FVC	4.8L	3.3L
1 秒末通气量	FEV_1	3.8L	2.8L
FEV_1/FVC	$FEV_1\%$	76%	77%
最大呼气中流量	MMF(FEF25～27)	4.8L/s	3.6L/s
最大呼气流率	MEFR(FEF200～1200)	9.4L/s	6.1L/s
肺活量检测-流量-容积曲线			
50%呼末容积的最大呼出率	$V_{max}50$(FEF50%)	6.1L/s	4.6L/s
75%呼末容积的最大呼出率	$V_{max}75$(FEF75%)	3.1L/s	2.5L/s
肺容量			
全肺容积	TLC	6.4L	4.9L
功能残余容积	FRC	2.2L	2.6L
残余容积	RV	1.5L	1.2L
吸气容积	IC	4.8L	3.7L
呼气残余体积	ERV	3.2L	2.3L
潮气量	VC	1.7L	1.4L
气体交换			
动脉氧分压	PaO_2	12.7±0.7kPa(95±5mmHg)	
动脉 CO_2 分压	$PaCO_2$	5.3±0.3kPa(40±2mmHg)	
动脉氧饱和度	SaO_2	0.97±0.02(97%±2%)	
动脉血 pH 值	pH	7.40±0.02	
动脉碳酸氢根	HCO_3^-	24±2meq/L	
碱剩余	BE	0±2meq/L	
CO 弥散容积(单次呼吸)	DL_{co}	0.42mLCO/s/mmHg (25mL CO/分/mmHg)	
死腔体积	V_D	2mL/kg 体重	
生理死腔；死腔-潮气容积比	V_D/V_T		
静息		≤35%V_T	
运动		≤20%V_T	
肺泡动脉氧分压	$P(A\sim a)O_2$	≤2.7kPa≤2.0kPa(≤20mmHg)	

表 209-11　胃肠道测定

试验	SI 单位	传统单位
吸收试验		
D 木糖：空腹过夜，25g 木糖水服		
收集随后 5h 尿液	33～53mmol（or＞20％摄入量）	5～8g(or＞20％摄入量）
随后 1h 血清	1.7～2.7mmol/L	25～40mg/dl
		＞3.6（±1.1）μg/ml 90min
	在 6h＞50％恢复	在 6h＞50％恢复
胃液		
pH	1.6～1.8	1.6～1.8
排酸量		
基础		
女性	0.6±0.5μmol/s	2.0±1.8meq/h
男性	0.8±0.6μmol/s	3.0±2.0meq/h
最大(刺激后)		
女性	4.4±1.4μmol/s	16±5meq/h
男性	6.4±1.4μmol/s	23±5meq/h
基础排酸/最大排酸	≤0.6	≤0.6
胃泌素，血清	40～200μg/L	40～200pg/ml

表 209-12　成人多普勒超声心动参考值

	范围	均值
RVD(cm)，在顶端 4 腔图	2.6～4.3	3.5±0.4
LVID(cm)，胸骨旁长轴图	3.6～5.4	4.7±0.4
左室后壁 LV 壁厚(cm)	0.6～1.1	0.9±0.4
IVS 壁厚(cm)	0.6～1.1	0.9±0.4
左房径(cm)，前后径	2.3～3.8	3.0±0.3
主动脉根径(cm)	2.0～3.5	2.4±0.4
动脉尖部(cm)	1.5～2.6	1.9±0.4

续表

	范围	均值
收缩比率	34～44%	36%
二尖瓣流量(m/s)	0.6～1.3	0.9
三尖瓣流量(m/s)	0.3～0.7	0.5
肺动脉(m/s)	0.6～0.9	0.75
主动脉(m/s)	1.0～1.7	1.35

注：IVS 室间隔；LV，左室；LVID，左室内径；RVD，右室直径

（吴俊 译）